

Dissertation

**Stellenwert der Eigenblutspende
als Fremdblut sparende Maßnahme
in der Bundesrepublik Deutschland
- eine gesundheitswissenschaftliche Analyse -**

Jörg Hoffmann-Ottenjann

München, Juni 2003

Vorwort

Blut ist zur Erhaltung des menschlichen Lebens unbedingt notwendig. Es kann von Menschen gespendet, verarbeitet und anderen Personen therapeutisch verabreicht werden. Leben kann gerettet und die Lebenserwartung durch das Verabreichen von Blut und Blutprodukten einschließlich Gerinnungsfaktoren angehoben werden. Blut ist aber auch Einschränkungen unterworfen: Mit Blut können Krankheiten übertragen werden und es steht nicht uneingeschränkt für therapeutische Zwecke zur Verfügung, da seine Verfügbarkeit von der Spendebereitschaft einzelner Menschen abhängt.

Eine Arbeitsgemeinschaft der Europäischen Union forderte auf einer Konsensuskonferenz für Blutsicherheit und Selbstversorgung mit Blutprodukten 1994 durchgreifende Maßnahmen, damit das in der Europäischen Gemeinschaft erhältliche Blut und die Blutprodukte mit äußerster Umsicht und unter Ausschöpfung des gesamten Potenzials genutzt werden ¹⁵⁹. Unter deutscher EU-Präsidentschaft fand 1999 in Wildbad Kreuth eine europäische Tagung zur Sicherheit von Blutprodukten statt. Als eine der wichtigsten anzustrebenden Maßnahmen bezüglich zukünftiger gesundheitsökonomischer Planungen wurde die Ermittlung und die Beurteilung des derzeitigen Status Quo bei den üblichen Transfusionspraktiken genannt ¹⁶⁴.

Zur Vermeidung der Übertragung von Infektionen mittels Bluttransfusionen wird unter bestimmten im Transfusionsgesetz genannten Voraussetzungen die Methode der Eigenbluttherapie vom deutschen Gesetzgeber vorgeschrieben ⁵⁵. Inwieweit diese Methode unter den heutigen medizinischen beziehungsweise transfusionsmedizinischen Möglichkeiten eine sinnvolle Ergänzung zum Schutz der Patienten vor durch Fremdblut übertragbaren Krankheiten ist, versucht diese Arbeit zu analysieren. Zu diesem Zweck wird der momentan durchgeführte sich an der aktuellen gesetzlichen Vorgabe orientierende deutsche Status Quo der Eigenbluttherapie analysiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in dieser Arbeit mit den verschiedenen Möglichkeiten der

Eigenbluttherapie beziehungsweise -herstellung verglichen und den verschiedenen alternativen Methoden der fremdblutsparenden Therapie gegenübergestellt und bewertet.

Als weiterer wichtiger Punkt werden in dieser Arbeit die Einstellung und die Motivation der Patienten zur Eigenblutspende anhand aktueller Studien aufgezeigt. Ängste und damit verbunden der aktuelle Wissensstand der Patienten zum Thema präoperative Eigenblutspende werden mittels einer speziellen Studienmethodik untersucht und bewertet. Diese Daten werden den zuvor erhobenen Kosten/Nutzwert-Analysen gegenüber gestellt.

Ziel dieser Arbeit ist es, eine vollständige Darstellung des sinnvollen Einsatzes der Methode „präoperative Eigenblutspende“ zu erreichen. Indikationen und Kontraindikationen des Verfahrens werden anhand aktuellster Untersuchungen erörtert. Moderne Analysemodelle, wie zum Beispiel die Gewinnschwellenanalyse und die Entscheidungsbaumanalyse, die für die aktuelle deutsche Situation der präoperativen Eigenblutspende noch nicht eingesetzt wurden, werden zur Diskussion um den sinnvollen Einsatz des Verfahrens in dieser Arbeit herangezogen und auf ihre Einsetzbarkeit für diese Problematik überprüft.

Insgesamt wird durch diese Arbeit eine Empfehlung beziehungsweise eine Anwendungsanleitung zum Gebrauch der Methode „präoperative Eigenblutspende“ im Rahmen der durch das Transfusionsgesetz und der durch die zunehmende Ressourcenknappheit neu entstandenen Situation gegeben.

Inhaltsverzeichnis

<i>Vorwort</i>	2
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	4
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	8
<i>Tabellenverzeichnis</i>	9
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	10
<i>Zusammenfassung</i>	11
1. Hintergrund und Problemstellung	14
1.1. Allgemeine Voraussetzungen	14
1.2. Die präoperative Eigenblutspende	16
1.2.1. Unterschiedliche Produktionsmethoden von präoperativ hergestelltem Eigenblut und deren Haltbarkeit	17
1.2.2. Spendefähigkeit und Kontraindikationen	18
1.2.3. Pathophysiologische Grundlagen zur Herstellung und Nutzbarmachung von Eigenblutkonserven	20
1.2.4. Indikationskriterien, die zur Transfusion von Blut- und Plasmaprodukten in Deutschland führen (Blutverlustberechnung)	25
1.2.5. Verwendung nicht genutzter autologer Spenden für den Fremdblutpool?	27
1.3. Erörterung von anderen fremdblutsparenden Verfahren und Kombinationsmethoden dieser Verfahren mit der Eigenbluttherapie	28
1.3.1. Maschinelle Autotransfusion mit Aufbereitung in vitro	28
1.3.2. Hämodilution	28
1.4. Ökonomische Studien: Eine Grundlage zur Entscheidung über medizinische Verfahren?	29
1.5. Klinische Ökonomie	30
2. Fragestellungen	32
2.1. Stand der Forschung	32
2.2. Spezielle Fragestellungen	33
2.3. Einschätzung der Realisierbarkeit und Strategien zur Akzeptanzsicherung	35
2.4. Eigenblutspende aus verschiedenen Perspektiven betrachtet	36
3. Methodische Aspekte	38
3.1. Public Health	38
3.2. Kosten und Nutzen im Gesundheitswesen	39
3.2.1. Direkte Kosten und Nutzen	40

	5
3.2.2. Indirekte Kosten und Nutzen	42
3.3. Methoden zur ausschließlichen Bewertung von Kosten	46
3.3.1. Kostenvergleichs-Analyse	46
3.3.2. Krankheitskostenstudien	47
3.4. Methoden zur Bewertung von Kosten und Nutzen	48
3.4.1. Kosten/Nutzen-Analyse	48
3.4.2. Kosten/Wirksamkeits-Analysen	49
3.4.3. Kosten/Nutzwert-Analyse und das Konzept qualitätskorrigierter Lebensjahre	51
3.5. Methodische Fragen bei Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen	54
3.5.1. Grenzwertbetrachtung	54
3.5.2. Diskontierung	55
3.5.3. Sensitivitätsanalysen	55
3.5.4. Standardisierung	56
3.6. Möglichkeiten der Erfassung und Bewertung indirekter Kosten/Nutzeneffekte	56
3.6.1. Willingness-to-pay-Ansatz	58
3.6.2. Kontingente Wertermittlung	60
3.6.3. Einfluss von Risikoinformation auf die Zahlungsbereitschaft von Eigenblutspendern	62
3.6.4. Analyse der Motivation von Eigenblutspendern	63
3.7. Theorie und Methodik der Gewinnschwellenanalyse (Break-Even-Analyse)	65
3.7.1. Theoretische Grundlagen	65
3.7.2. Methodik der von uns vorgenommenen Break-Even-Point-Analyse	67
3.8. Ansätze zur Bewältigung der Unsicherheit bei Wirtschaftlichkeitsrechnungen (Entscheidungsbaumanalyse)	69
3.8.1. Theoretische Grundlagen	69
3.8.2. Rahmenbedingungen und Schritte der Entscheidungsanalyse	71
3.9. Methodik der durchgeführten Prozesskostenanalyse der Eigenblutspende	75
3.9.1. Analyse der Voruntersuchung zur Eigenblutspende	75
3.9.2. Analyse des Blutabnahmevorgangs	76
3.9.3. Analyse der Hämostase der Vollblutspende	76
3.9.4. Blutlagerung	77
3.9.5. Laboruntersuchung beim Eigenblutpräparat	77
4. Systemanalyse	78
4.1. Empfehlungen, Richtlinien und Leitlinien	78
4.2. Richt- und Leitlinien bei der Verwendung von Blut- und Plasmaprodukten	79
4.2.1. Präoperative Entnahme	81
4.2.2. Eignung zur Eigenblutentnahme, Laboruntersuchungen	81
4.2.3. Eigenblutabnahme (Gewinnung)	82
4.2.4. Lagerung	82
4.2.5. Qualitätskontrolle	83
4.2.6. Rechtliche Rahmenbedingungen	83
4.2.7. Transfusion der Eigenblutpräparate	85
4.2.8. Perioperativ hergestellte Blutpräparationen	85

4.3. Prozesskostenanalyse der Eigenblutspende	87
4.3.1. Kosten, die beim Aufbau einer Eigenbluteinheit nach den Richtlinien für Hämotherapie entstehen.	87
4.3.2. Fixkosten durch Geräte, die speziell für die Auftrennung von autologem Vollblut zu Erythrozytenkonzentraten und Frischplasma nach den Richtlinien für Hämotherapie entstehen.	88
4.3.3. Weitere Fixkosten, die zum Aufbau einer Eigenbluteinheit nach den Richtlinien für Hämotherapie und speziell nach dem Transfusionsgesetz entstehen.	89
4.3.4. Prozessanalyse bezüglich Zeit, Materialverbrauch und -benutzung	91
4.4. Gewinnschwellenanalyse (Break-Even-Analyse)	95
4.4.1. Arbeitszeiten und Personalaufwand für ärztliches und pflegerisches Personal bei der Eigenblutspende	95
4.4.2. Ärztliche und pflegerische Personalkosten für die Eigenblutspende	95
4.4.3. Differenzierte Darstellung der Kostenarten sowie Gesamtkosten für die Eigenblutspende (EBS) und Kostenvergleich von autologem (AEK) und homologem Erythrozytenkonzentrat (HEK)	96
4.4.4. Äquivalenzkostenrechnung von autologen versus homologen Erythrozytenkonzentraten	97
4.5. Beschreibung der Fremdbluttherapie und der fremdblutsparenden Therapieverfahren mit zugehöriger Risikoanalyse.	98
4.5.1. Unerwünschte Wirkungen von Fremdbluttransfusionen	99
4.5.2. Toleranz der normovolämischen Anämie als wichtigste Fremdblut sparende Maßnahme. Gibt es festlegbare Grenzen für die Indikation zur Bluttransfusion?	102
4.5.3. Vor- und Nachteile der präoperativen Erythropoietingabe als Fremdblut sparende Maßnahme	104
4.5.4. Akute normovolämische Hämodilution	108
4.5.5. Autotransfusion von Wundblut	109
4.5.6. Eigenbluttherapie	111
4.6. Risikovergleich von Fremd- und Eigenblutspende	113
4.7. Ermittlung des Wirkungsgrades der Eigenbluttherapie	115
4.7.1. Kritik und nähere Analyse der untersuchten Studien	118
4.8. Vollblut versus Separation bei der Eigenblutproduktion	120
4.9. Gemessener Einfluss indirekter Faktoren auf die Eigenblutspende	121
4.9.1. „Patients Willingness to pay“	121
4.9.2. Einfluss von Risikoinformationen auf die Zahlungsbereitschaft von Eigenblutspendern	122
4.9.3. Motivation von Eigenblutspendern	123
4.10. Entwicklung eines entscheidungstheoretischen Ansatzes	124
4.11. Entscheidungsbaumanalyse	129
5. Diskussion	132
5.1. Anwendung des Verfahrens der präoperativen Eigenblutspende im internationalen Vergleich anhand aktueller Studiendaten.	132
5.2. Der Deutsche Weg	132

5.2.1. Die Vollkostenrechnung	134
5.2.2. Break-even-point Untersuchung	137
5.2.3. Markov-Kohorten-Simulation bzw. Entscheidungsbaum	138
5.3. Maschinelle Autotransfusion: Mögliche Fremdblut sparende Alternative?	139
5.4. Erythropoietin: Realistische Alternative zur Eigenblutspende?	140
5.5. Eisenapplikation als Zusatz zur Erythropoietin- und Eigenbluttherapie	145
5.6. Hämodilution und maschinelle Autotransfusion: Theoretische Rechenmethoden oder brauchbare Hilfsmittel zur Einsparung von Fremdblutkonserven?	147
5.7. Heutiger Stellenwert der Eigenblutspende	149
5.7.1. Indikation zur präoperativen Eigenblutspende	150
5.7.2. Herstellung	153
5.8. Überdenken der bisherigen Indikationsstellung für eine Fremdbluttransfusion	154
5.9. Konzept zur Förderung der Selbstversorgung mit Blut und Blutbestandteilen	155
5.10. Patientensicht	156
5.11. Gesetzgeber	158
5.11.1. Gesetzliche Bedingungen zur Eigenblutspende	158
5.11.2. Untersuchung auf Infektionsmarker	159
5.11.3. Lagerungsmöglichkeiten und Verarbeitungsmethoden	160
5.11.4. Besteht die Möglichkeit einer Verwendung der Eigenblutkonserve bei Nichtanwendung ?	160
5.11.5. Rechtssprechung zur Kostenerhebung	161
5.11.6. Ausblick auf das Recht der Europäischen Union	161
6. Schlussbetrachtung	163
7. Ehrenwörtliche Erklärung	169
8. Anhang 1: Liste der Expertenbefragung	170
9. Anhang 2: Werte zur Berechnung der Entscheidungsanalyse	171
10. Anhang 3: Blutverlustberechnungen und Nettogewinn an Erythrozyten bei Eigenblutspende	172
11. Literaturverzeichnis	175

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regulation der Erythropoese.....	20
Abbildung 2: Erythropoese	21
Abbildung 3: Negativszenario der präoperativen Eigenblutspende.....	22
Abbildung 4: Positivszenario der präoperativen Eigenblutspende	24
Abbildung 5: Möglichkeit der Berechnung des perioperativen Blutverlustes.....	26
Abbildung 6: Gegenüberstellung Efficacy und Effektivness Studienform	49
Abbildung 7: Fragebogen zur Motivationserfassung von Eigenblutspendern.....	64
Abbildung 8: Break Even Point Analyse	97
Abbildung 9: Erythropoietintherapie unter Zusatz unterschiedlicher Applikationsformen von Eisen.....	107
Abbildung 10: Entwurf eines Entscheidungsbaumes zur Beurteilung der Eigenblutspende in Deutschland	131
Abbildung 11: Präoperative Eigenblutspende unter Zusatz von Erythropoietin in unterschiedlich niedriger Dosierung.....	141
Abbildung 12: Transfusionsraten und perioperative Hämoglobinkonzentration bei präoperativer Eigenblutspende im Gegensatz zur Erythropoietintherapie.....	143
Abbildung 13: Anaphylaktische Reaktionen bei verschiedenen Formen der intravenösen Eisentherapie.....	146

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verfahren der autologen Transfusion und Einsparung allogener Blutprodukte	16
Tabelle 2: Verfahren zur Reduktion intraoperativer Blutverluste / Transfusionen	17
Tabelle 3: Kosten, die beim Aufbau einer Eigenbluteinheit nach den Richtlinien für Hämotherapie	88
Tabelle 4: Fixkosten durch Geräte, die speziell für die Auftrennung von autologem Vollblut zu Erythrozytenkonzentraten und Frischplasma nach den Richtlinien für Hämotherapie zur Verfügung stehen müssen	89
Tabelle 5: Prozessanalyse bezüglich Zeit und Materialverbrauch und -benutzung	94
Tabelle 6: Kostenvergleich von autologem und homologem Erythrozytenkonzentrat	96
Tabelle 7: Einfluss der Risiken der Fremdbluttransfusionen auf die Wirksamkeit der Eigenbluttherapie	114
Tabelle 8: Veröffentlichte Studien, die die Kosten-Effektivität der Eigenblutspendetherapie untersuchen	117
Tabelle 9: Werte zur Berechnung der Entscheidungsanalyse	171

Abkürzungsverzeichnis

ABS	Autologe Blutspende
AEK	Autologes Erythrozytenkonzentrat
AFFP	Autologes gefrorenes Frischplasma
AMG	Arzneimittelgesetz
ANH, NVHD	Autologe normovoläme Hämodilution
BC	Buffycoat
BEP	Break-even-point
BGH	Bundesgerichtshof
BV	Blutvolmen
bzw.	beziehungsweise
CS	Cellsaver
EBS	Eigenblutspende
EPO	Erythropoietin
EV	Erythrozytenvolumen
Hb	Hämoglobin
HEK	Homologes Erythrozytenkonzentrat
Hk, Hct	Hämatokrit
Iv	Intravenös
Kg	Körpergewicht
MAT	Maschinelle Autotransfusion
PRP	Plättchenreiches Plasma
QALY	Qualitätskorrigierte Lebensjahre
THEP	Totale Hüftendoprothese
Vs	Versus
WTP	Willingness-to-pay

Zusammenfassung

Problemdarstellung: Ausgelöst durch den HIV-Skandal in den 80er-Jahren und der damit verbundenen Angst vor durch Fremdblut übertragenen Infektionskrankheiten hat die Verwendung von Eigenblutprodukten in Deutschland einen erheblichen Zuwachs erfahren. Allein im Jahr 2000 wurden mehr als 4% der hierzulande verabreichten Transfusionen durch Eigenblutprodukte abgedeckt. Das in dieser Arbeit untersuchte Verfahren der präoperativen Eigenblutspende (PEBS) hat in den letzten Jahren einen erheblichen Wandel bezüglich seiner Bedeutung für Arzt und Patient durchlaufen: Auf der einen Seite ist für die herstellenden Ärzte die PEBS durch die entstandenen gesetzlichen Vorgaben (Transfusionsgesetz vom 07.05.1998) aus methodischen und organisatorischen Aspekten aufwendiger und in der Durchführung komplizierter geworden. Auf der anderen Seite hat sich der Patientenwunsch nach einem durch die PEBS gegebenen Schutz vor Infektionskrankheiten trotz der in den letzten Jahren durch neue Herstellungstechniken erheblich verminderten Transfusionsrisiken durch Fremdblut weiter verstärkt. Ziel dieser Arbeit ist es, den tatsächlichen Stellenwert der PEBS vor dem Hintergrund immer knapper werdender Ressourcen im deutschen Gesundheitswesen aus klinischer, klinisch-ökonomischer, politischer und Patientenperspektive zu analysieren.

Methodik: Mittels Literaturrecherche wurde eine aktuelle Risikoanalyse der Gefahren bei Fremdblut- und Eigenbluttransfusionen sowie bei anderen Fremdblut sparenden Maßnahmen vorgenommen. Des Weiteren wurden die durch das Transfusionsgesetz und die Richt- und Leitlinien aktuell anzuwendenden Modalitäten der PEBS analysiert. Es erfolgte eine genaue Untersuchung der bisher veröffentlichten internationalen Literatur bezüglich Kosten und Nutzen von Eigenblut. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf die momentan in Deutschland bestehende Situation überprüft. Die Bewertung der Motivation und der Zahlungsbereitschaft der Patienten in Bezug auf die PEBS wurde anhand einer speziellen Literaturanalyse ermittelt. Als eigens durchgeführte

Untersuchungen zur PEBS wurden eine Prozesskostenanalyse, eine Gewinnschwellenanalyse und die Entwicklung eines Entscheidungsbaum-Modells vorgenommen.

Ergebnisse: Die in dieser Arbeit vorgenommene Prozesskostenanalyse des an die aktuellen gesetzlichen Vorgaben adaptierten Herstellungsvorgangs der PEBS und die nachfolgende Analyse der aktuellen Literatur bezüglich Risiken und Nutzen der PEBS stellen das Verfahren, so wie es momentan in Deutschland gehandhabt wird, als wenig effizient und sehr kostspielig dar. Die für ein Zentrum beispielhaft erstellte Gewinnschwellenanalyse dokumentiert diesen Sachverhalt eindrucksvoll. Unsere Untersuchungen zeigen, dass, um eine klinisch-ökonomische Wirksamkeit erreichen zu können, die Indikation zur PEBS nur bei kardio-pulmonal gesunden Patienten zu stellen ist. Die Analyse der Motivation und die der Zahlungsbereitschaft der Patienten belegen, dass die Patienten bei der Indikationsstellung zur PEBS im Rahmen einer adäquaten ärztlichen Aufklärung unbedingt mit einzubeziehen sind. Die PEBS ist bei der Indikationsstellung fallbezogen anderen Fremdblut sparenden Maßnahmen, wie der maschinellen Autotransfusion und der Hämodilution, gegenüberzustellen und eventuell mit diesen zu kombinieren. Je nach Größe des Eingriffes und des zu erwartenden Blutverlustes können Operateur und Anästhesist die anzuwendenden Kombinationen gemeinsam planen und mit dem Patienten besprechen. Zusätzlich scheint eine Applikation von Erythropoietin in niedriger Dosierung als Zusatz zur PEBS sinnvoll zu sein. Bei der Herstellung von Eigenblut empfiehlt es sich, die neue Methode der Vollblutherstellung mit inline-Leukozytendepletion anzuwenden. Damit kann auf die durch erhöhten Material- und Personalbedarf wesentlich kostspieligere Auftrennung der Präparate in Erythrozytenkonzentrat und Frischplasmaeinheit verzichtet werden.

Schlussfolgerungen: Von politischer Seite ist die Anwendung von Fremdblut sparenden Maßnahmen im Rahmen der Selbstversorgung mit Blut und Plasmaderivaten in der Bundesrepublik Deutschland in höchstem Maße gewollt. Durch die in dieser Arbeit vorgenommenen

Untersuchungen wird jedoch deutlich, dass der deutsche Status Quo der Herstellung und Anwendung der präoperativen Eigenblutspende verbesserungswürdig ist. Durch den interdisziplinären gesundheitswissenschaftlichen Untersuchungsansatz dieser Arbeit konnte der Diskussion um den Stellenwert der PEBS eine neue Grundlage gegeben werden. Wie und ob sich die durch diese Arbeit vorgestellten Verbesserungsvorschläge, wie z.B. die autologe Vollblutspende, in das transfusionsmedizinische Szenario in Deutschland einfügen lassen und welche klinisch-ökonomischen Konsequenzen sich daraus ergeben, kann schlussendlich erst bei Vorhandensein der dementsprechenden Datenlage beurteilt werden. Fakt ist, dass sich die bisherigen - hauptsächlich durch amerikanische Studien beschriebenen - Kosten-Nutzwert-Relationen durch die Implementierung dieser Vorschläge vollständig verändern würden. Zur Evaluation der in Deutschland bestehenden und eventuell neu entstehenden Kosten-Nutzwert-Relationen wurde in dieser Arbeit ein Entscheidungsbaum-Modell entwickelt. Mit diesem Modell als Grundlage könnte die Methode der präoperativen Eigenblutspende zukünftig aus interdisziplinärer Sicht sinnvoll eingesetzt werden.

1. Hintergrund und Problemstellung

1.1. Allgemeine Voraussetzungen

Am 7. Juli 1998 trat das neue Transfusionsgesetz in Kraft ⁵⁵. Es hat zum Ziel, die Bevölkerung mit sicheren Blutprodukten zu versorgen, das Vertrauen in das Transfusionswesen zu stärken und die Selbstversorgung mit Blut und Plasma zu fördern. Um dieses Ziel zu erreichen, regelt das Gesetz die wichtigsten Anforderungen für eine ordnungsgemäße Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen sowie für eine sichere Anwendung von Blutprodukten. Darüber hinaus legt es Regeln für ein Rückverfolgungsverfahren fest, schreibt die Sammlung epidemiologischer Daten in den Spenderkollektiven vor und fördert die Selbstversorgung mit Blut und Plasma. Ferner schreibt es eine ökonomische Handlungsweise bezüglich des Umgangs mit Blut und Blutbestandteilen vor ⁶.

In einer Bestandsaufnahme zum Thema Einstellungen und Erwartungen der Bevölkerung über das Gesundheitswesen in der Bundesrepublik Deutschland von Wasem et al. ²⁰³ wurden unter anderem bezüglich der Wirtschaftlichkeitsdefizite im Gesundheitswesen zwei negative Statements abgefragt: „Im deutschen Gesundheitswesen wird viel Geld verschwendet.“ und „Das deutsche Gesundheitswesen wird von vielen ausgenutzt.“ Beide Aussagen erhielten sehr hohe (nahezu identische) Zustimmungswerte: 79% bzw. 76%.

In den vergangenen Jahren wurde in Deutschland jährlich über 1 Milliarde Euro für Blutkomponenten, Plasmaderivate und die Hämostase beeinflussende Therapien ausgegeben. Aufgrund der wachsenden ökonomischen Einflüsse im Gesundheitswesen und des zunehmenden Wettbewerbs bei der Allokation der zur Verfügung stehenden Mittel ist es unabdingbar, den notwendigen Bedarf an Ressourcen zu erfassen und zu bewerten. Dieses Vorgehen hat zum Ziel, auch weiterhin eine Patientenversorgung auf hohem Niveau zu gewährleisten und sowohl

unbegründeten als auch ökonomisch nicht wirksamen Sparmaßnahmen entgegenzuwirken. Verdeckte mengenmäßige Beschränkungen, das heißt Rationierungen sollen vermieden und rationales respektive ökonomisches Handeln mit entsprechendem Datenmaterial unterstützt werden. Ökonomisches Handeln hat zum Ziel, das Verhältnis zwischen Mitteleinsatz und Erfolg (z.B. klinische Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen) zu optimieren.

Trotz der hohen Relevanz in Deutschland wurden bisher keine umfassenden klinisch-ökonomischen Analysen zum generellen oder spezifischen Einsatz von Blut- und Plasmaprodukten publiziert. Ebenso existieren in Deutschland keine gesicherten und validen Daten zum mengenmäßigen oder indikationsbezogenen Einsatz im Klinikbereich, es sei denn, diese stammen von den betreffenden Herstellern.

Aus diesem Grunde konzipierte die Abteilung für Transfusionsmedizin der Klinik für Anaesthesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München das „Projekt Hämotherapie“. Die Durchführung des Projektes wurde vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert. Die Ergebnisse dieses Projektes sind teilweise Voraussetzung und Grundlage der in dieser Arbeit erstellten klinisch-ökonomischen Analyse, zum Großteil dienten sie aber als Anregung zur Aufnahme dieser Promotionsarbeit.

Der hier beschriebene Studienansatz zeigt erstmalig einen Ansatz zur Erforschung der klinisch-ökonomischen Auswirkungen unterschiedlicher Handlungsalternativen bei der Therapie mit Blut- und Plasmaprodukten unter dem Aspekt von fremdblutsparenden Maßnahmen.

1.2. Die präoperative Eigenblutspende

Autologe Bluttransfusion bedeutet, dass Blutverluste, die während eines operativen Eingriffs entstehen, durch patienteneigenes Blut ausgeglichen werden. Begriffe wie Eigenblutspende oder Eigenbluttransfusion werden hier ebenfalls verwendet, sind aber prinzipiell falsch, denn es handelt sich weder um eine Blutspende noch um eine Übertragung. Trotzdem sollen sie als Fachbegriffe im Folgenden eingesetzt werden.

Die präoperative Eigenblutspende ist ein Verfahren aus dem Gesamtspektrum der autologen Bluttransfusion, deren verschiedene Verfahren in Tabelle 1 aufgeführt sind.

Tabelle 1: Verfahren der autologen Transfusion und Einsparung allogener Blutprodukte. (Modifikation nach Henn-Beilharz u. Krier ⁸³⁾)

Zeitpunkt	Verfahren	Produkt
Präoperativ	Eigenblutspende Plasmapherese	AEK, AAFP AAFP
Intraoperativ	Hämodilution Maschinelle Autotransfusion (MAT) Autotransfusion ohne Zellseparation Intraoperative Plasmapherese	AWB AGEK PRP
Postoperativ	Drainageblutgewinnung mit/ohne Zellseparator	(AGEK)

Legende: AEK= autologes Erythrozytenkonzentrat, AAFP= autologes Frischplasma, AGEK= autologes gewaschenes Erythrozytenkonzentrat, PRP= plättchenreiches Plasma, AWB= autologes Warmblut

Der Vollständigkeit halber dürfen die anderen Verfahren, die zur Vermeidung von Fremdbluttransfusionen führen, nicht unerwähnt bleiben. Sie sind in Tabelle 2 aufgeführt:

Tabelle 2: Verfahren zur Reduktion intraoperativer Blutverluste / Transfusionen

Anästhesietechnik	Kontrollierte Hypotension	
Medikamente	Systemisch	Aportonin, Transexemsäure, Desmopressin
	Lokal	POR 8, Adrenalin
Chirurgisch	Blutstillung, Ultraschallmesser, Reduktion der Blutverluste in Kompressen/Tücher, Fibrinkleber, Knochenwachs	

Bei der präoperativen Eigenblutspende lassen sich Patienten in den Wochen vor der Operation, je nach Bedarf, mehrere Vollbluteinheiten entnehmen, die dann weiterverarbeitet und gelagert werden.

Voraussetzungen sind: Der Operationstermin ist rechtzeitig bekannt; die Anzahl der benötigten Konserven lässt sich angeben, und der Patient ist willens und medizinisch in der Lage, sich Blut entnehmen zu lassen. In Abhängigkeit von der zur Verfügung stehenden Zeit und der Anzahl der benötigten Konserven können die Verfahren variiert werden. Entscheidend sind dabei die Lagerungsfähigkeit und die Qualität der entnommenen Produkte. Eigenblutkonserven sind vom Prinzip her immer ältere Konserven, denn der Patient soll ja genügend Zeit erhalten, das entnommene Blut bis zur Operation wieder nachzubilden.

1.2.1. Unterschiedliche Produktionsmethoden von präoperativ hergestelltem Eigenblut und deren Haltbarkeit

Die Methode der Herstellung einer Vollblutkonserve ist technisch die einfachste Lösung. Nachteil ist jedoch, dass die Haltbarkeit nur bei vier Wochen liegt. In der älteren Literatur wird davon gesprochen, dass im Plasma wichtige Gerinnungsfaktoren verloren gehen und die in der Konserve verbleibenden Leukozyten und Thrombozyten Mikrothromben bilden können, die bei einer Rücktransfusion zu Komplikationen führen könnten. Der aktuelle, durch Neuerungen in der Aufbereitungsform veränderte Standard der Vollblutkonserve mit ihren Vor- und Nachteilen wird in dieser Arbeit ausführlich diskutiert.

Eine andere Methode ist die Auftrennung in Frischplasma (das sofort eingefroren wird) und „buffy-coat-freies Erythrozytenkonzentrat“. Wichtig ist dabei die relativ aufwendige Entfernung des „buffy-coat“, denn nur dadurch konnte man, nach bisher vorherrschender wissenschaftlicher Ansicht, die Bildung von Mikroaggregaten und die Freisetzung von Leukozytenzerfallsprodukten vermeiden. Die daraus entstehenden Erythrozytenkonzentrate erlauben eine Lagerungsdauer von fünf Wochen. Eine deutliche Verbesserung der Lagerungsdauer erreicht man durch die Zugabe sogenannter additiver Lösungen, die eine Lagerung bis zu sieben Wochen erlauben. Eine weitere Ausdehnung der Lagerungszeit lässt sich durch eine Kryokonservierung der Erythrozyten erzielen⁹⁷. Da dieses Verfahren jedoch einen hohen technischen Aufwand erfordert und zudem hohe Kosten verursacht, wird es auf wenige Zentren beschränkt bleiben und in unserer Analyse nicht mit einbezogen.

Eine andere Variante ist das sogenannte „Bocksprung“ (leap-frog)-Verfahren. Dabei wird zum 1. Spendetermin eine Konserve entnommen, beim 2. Termin werden Konserven Nummer 2 plus Nummer 3 entnommen und Nummer 1 wieder zurücktransfundierte, beim 3. Termin werden Konserven Nummer 4 plus Nummer 5 entnommen und Nummer 2 rücktransfundierte usw. Auf diese Weise lässt sich der Spendezeitraum ausdehnen, und es stehen zum Schluss mehrere relativ frische Konserven zur Verfügung. Besonders bei der Verschiebung des Operationstermins lässt sich dieses Verfahren mit Erfolg einsetzen⁵³.

1.2.2. Spendefähigkeit und Kontraindikationen

Patienten, die innerhalb kurzer Zeit mehrere Einheiten Blut spenden wollen, müssen klinisch dazu auch in der Lage sein. Da es sich um Patienten handelt, muss man unter Berücksichtigung des Einzelfalles von den strengen Richtlinien, die für Fremdblutspender gelten, abweichen¹⁵². Der Patient soll jedoch kreislaufstabil sein und über einen ausreichenden Hb-Wert verfügen. Der betreuende Arzt muss sich anhand der klinischen Untersuchungsergebnisse ein Bild über die Spendefähigkeit machen¹⁶.

Als absolute Kontraindikationen für die Eigenblutspende gelten³³:

- Infektionen mit der Möglichkeit einer hämatogenen Streuung
- Symptome für akute Erkrankungen mit noch nicht geklärter Genese
- Anämie (Hb < 11,0 g/dl)
- frischer Herzinfarkt (innerhalb der letzten drei Monate)
- instabile Angina pectoris
- koronare Hauptstammstenose
- klinisch wirksame Aortenstenose
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- Synkopen unklarer Genese

Eine starre Altersgrenze existiert nicht; bei höherem Alter wird der Gesundheitszustand, bei sehr jungen Patienten die Durchführbarkeit entscheiden. Es sind Modifikationen für Kleinkinder, ja sogar für Frühgeborene unter Ausnutzung des Plazentablutes, beschrieben^{97, 23}. Die Schwangerschaft wird häufig als Kontraindikation angesehen. Es gibt jedoch Berichte, dass eine Blutentnahme während der Schwangerschaft kein erhöhtes Risiko darstellt¹¹³.

Ein Tumorleiden an sich ist keine Kontraindikation. Es gibt jedoch eine Reihe von Berichten, die darauf hinweisen, dass durch die Gabe von Fremdblut während einer Tumoroperation die Rezidivrate erhöht wird. Eigenblut könnte diese Komplikationen vermeiden⁸⁰. Andererseits muss man abwägen, ob die Verzögerung des Operationstermins in Kauf genommen werden kann. Um eine Rückgabe von eventuell zirkulierenden Tumorzellen zu vermeiden, sollte das Blut gefiltert und bestrahlt werden¹²¹.

Von entscheidender Bedeutung für den Erfolg eines Eigenblut-Spendeprogramms ist die Fähigkeit des Patienten, das entnommene Blut wieder nachzubilden. Nur wenn die vorher entnommene Erythrozytenmenge und die zum Operationsbeginn im Patienten befindliche Menge deutlich höher ist als die Menge, die zu Beginn der ersten Spende vorlag, kann man von einem echten Gewinn sprechen¹⁵⁷. Die Möglichkeiten zur Beeinflussung dieses Prozesses, wie zum Beispiel

Eisensubstitution und Erythropoietingabe, werden in späteren Abschnitten besprochen und bewertet.

1.2.3. Pathophysiologische Grundlagen zur Herstellung und Nutzbarmachung von Eigenblutkonserven

Um die Nutzbarmachung der präoperativen Eigenblutspende zur Vermeidung von durch Fremdblut übertragenen Infektionen zu verstehen, ist es unabdingbar, sich die physiologischen Zusammenhänge, die durch die Blutabnahmen im Körper verursacht werden, zu veranschaulichen:

Die bei der präoperativen Eigenblutspende sukzessive entnommenen autologen Konserven stellen einen Nettogewinn an Erythrozytenmasse dar, wenn durch die Blutentnahme eine wesentliche Stimulation der Erythropoese bewirkt wird. Die Masse der im Kreislauf zirkulierenden Erythrozyten wird physiologischerweise über einen Regelkreis kontinuierlich an den aktuellen Bedarf angepasst.

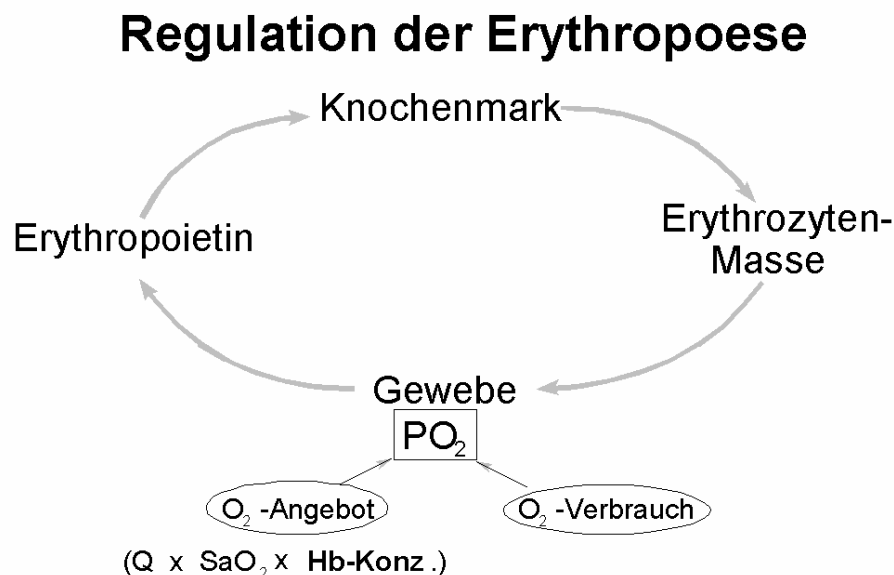


Abbildung 1: Regulation der Erythropoese

Legende: pO_2 = Sauerstoffpartialdruck , Q = Sauerstoffbindungsfähigkeit von Hämoglobin

Die Stellgröße für die Erythrozytenmasse ist in diesem Regelkreis die Funktion der Erythrozyten als Sauerstoffträger (pO_2 im Gewebe). Das Signal zur Steigerung der Erythropoese im Knochenmark erfolgt über das überwiegend in den Nieren freigesetzte Glykoprotein „Erythropoietin“. Seine Konzentration hängt vom peripheren Sauerstoffangebot ab, das seinerseits im Wesentlichen durch die Zahl der zirkulierenden roten Blutzellen und deren Hämoglobingehalt bestimmt wird.

Darüber hinaus beeinflussen die pulmonale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins und seine Sauerstoffbindungsfähigkeit sowie die Hämodynamik das Sauerstoffangebot an die Gewebe. Bei einer Reduktion der Sauerstoffversorgung kommt es unabhängig von der Ursache zu einer Steigerung der Erythropoese. Ein inadäquat erhöhtes Sauerstoffangebot supprimiert den Erythropoietinspiegel und in der Folge die Erythropoese. Messstelle sind die peritubululären Fibroblasten im Nierenkortex.

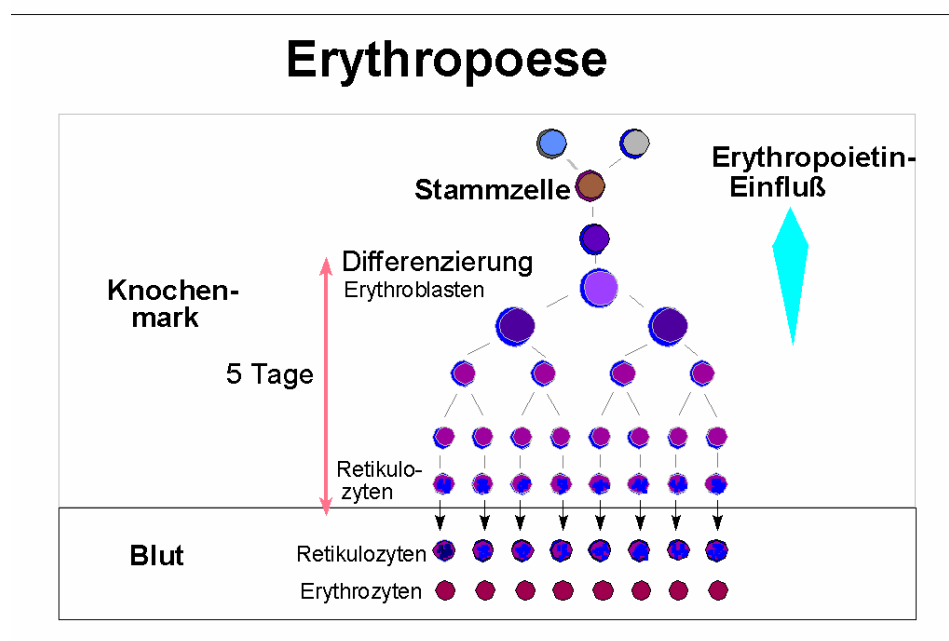


Abbildung 2: Erythropoese

Die Erythropoese kann durch endogenes und exogen zugeführtes Erythropoietin effektiv gesteigert werden. Erythropoietin bindet an spezifische Oberflächenrezeptoren von erythroiden Vorläuferzellen und

steigert die Neubildungsrate von Erythrozyten. Es wird vermutet, dass Erythropoietin dabei nicht ausschließlich direkt mitogen wirkt, sondern vor allem einen „Überlebensfaktor“ für seine erythroiden Zielzellen ist. Durch Erythropoietin wird der ansonsten vorprogrammierte Zelltod (*Apoptose*) der erythroiden Vorläuferzellen verhindert. Diesem Ansatz zufolge sterben normalerweise die meisten der aus den Knochenmarkstammzellen entstehenden erythroiden Zielzellen (*bzw. CFU-e Colony forming units erythroid*) im Knochenmark ab, und nur durch das vermehrte Vorhandensein von Erythropoietin wird dieses Absterben verhindert und die Ausreifung zu Erythrozyten ermöglicht¹⁰⁵. Durch die exogene Zufuhr von Erythropoietin kann in den physiologischen Regelkreis, der die Erythropoese determiniert, eingegriffen werden. Die physiologische Reifung der oben erwähnten erythroiden Zielzellen bis zum reifen Erythrozyten liegt bei ca. fünf Tagen.

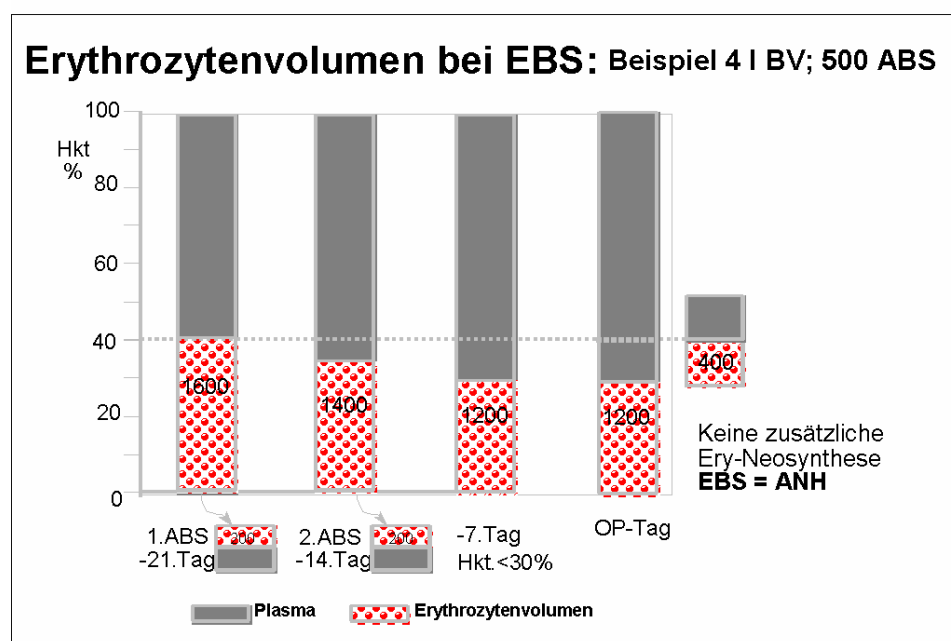


Abbildung 3: Negativszenario der präoperativen Eigenblutspende

Legende: EBS= Eigenblutspende, ABS= autologe Blutspende, ANH= autologe normovolämische Hämodilution, BV= Blutvolumen, Hkt= Hämatokrit

Die bei der präoperativen Eigenblutspende sukzessive entnommenen autologen Konserven erbringen nur dann einen Nettogewinn an Erythrozytenmasse, wenn durch die Blutentnahme eine wesentliche Stimulation der Erythropoese bewirkt wird.

Tatsächlich, wie in der Abbildung 3 angedeutet, verursacht eine autologe Blutentnahme von z.B. 500 ml bei einem Patienten mit normaler Ausgangshämoglobinkonzentration nur eine geringfügige Steigerung der Erythropoietinfreisetzung. Die dadurch induzierte Erythropoese reicht deshalb in der Regel nicht zur Kompensation der entnommenen autologen Erythrozytenmasse aus. Erkennbar ist dies an einer verminderten Hämoglobinkonzentration des Patienten am Operationstermin. Jeder Abfall der Hämoglobinkonzentration im Verlauf des Eigenblutspendeprogramms dokumentiert die ungenügende Stimulation der Erythropoese. Für die Versorgung des Patienten hat dies erhebliche Konsequenzen: Die Erythrozytenmasse in den bereitgestellten autologen Konserven ist im Vergleich zu homologen Konserven geringer. Zudem ist der Patient bereits präoperativ hämodiluiert und wird entsprechend früher transfusionsbedürftig.

In dieser Arbeit wird unter anderem dargestellt, inwieweit dem Anwender des Verfahrens „präoperative Eigenblutspende“ Möglichkeiten zum sinnvollen Einsatz der Methode zur Verfügung stehen und wie er dem optimalen Zustand, der in der nachfolgenden Abbildung 4 aufgezeigt wird, näher kommen kann.

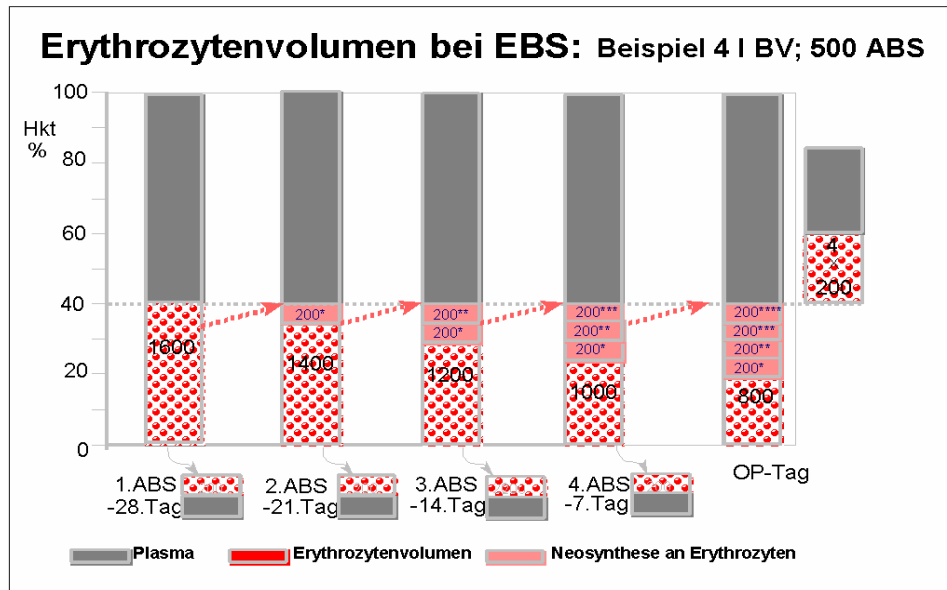


Abbildung 4: Positivszenario der präoperativen Eigenblutspende

Legende: EBS= Eigenblutspende, ABS= autologe Blutspende, BV= Blutvolumen, Hkt= Hämatokrit

Eisenzufuhr:

Die Stimulation der Erythropoese erfordert zusätzlich eine adäquate Eisenzufuhr, da Eisen einen der wichtigsten „rate limiting factors“ der Erythropoese darstellt. Unter *steady-state*-Bedingungen wird der tägliche Eisenbedarf für die Erythropoese zum größten Teil aus dem Katabolismus der überalterten Erythrozyten gedeckt. Die Erythroblasten des Knochenmarks nehmen das Eisen mittels eines an der Zelloberfläche exprimierten Transferrinrezeptor von dem Transportprotein (Transferrin) auf. Die Rezeptordichte auf den Erythroblasten ist ein Maß für die Hämoglobinsyntheseaktivität der Zelle bzw. für deren Eisenbedürftigkeit. Bei unzureichendem Eisenangebot wird die in Form der Serumferritinkonzentration quantitativ abschätzbare Eisenreserve für den erythropoetischen Bedarf mit herangezogen. Erst nach Erschöpfung der gesamten Eisenreserve tritt ein Defizit in der Eisenversorgung der Erythropoese ein. Das Therapieregime der Eigenblutspende beziehungsweise die Therapie mit Erythropoietin überfordert offenbar häufig das Eisentransportsystem und kann auch bei vorhandener Eisenreserve eine zumindest passager inkomplette Eisenversorgung der

Erythropoese induzieren. Diagnostiziert werden kann eine solche Konstellation anhand der Erniedrigung der Transferrinsättigung unter eine Marke von 20% bei gleichzeitiger Erhöhung der erythrozytären Protoporphyrinkonzentration. In diesem Fall ist eine Eisensubstitution erforderlich, da der erhöhte Eisenbedarf aus der Nahrung aktuell nicht ausreichend gedeckt werden kann. Es besteht die Möglichkeit einer oralen und einer intravenösen Eisentherapie. Welche Form der Eisentherapie sinnvoll ist und was die dementsprechenden Vor- und Nachteile sind, wird anhand der aktuellen Literatur diskutiert.

1.2.4. Indikationskriterien, die zur Transfusion von Blut- und Plasmaprodukten in Deutschland führen (Blutverlustberechnung)

Klinische Untersuchungen zur Praxis der Bluttransfusion beziehungsweise zum Einsatz von Fremdblut sparenden Maßnahmen beschränken sich auf die Beschreibung des Verbrauchs von Blut- und Blutprodukten ²¹⁸. Eine qualitative Bewertung der Transfusionspraxis der Blutprodukte ist damit nur sehr eingeschränkt möglich. Ein wesentlicher Punkt für die Analyse der Transfusionspraxis ist daher die Untersuchung der Indikationen, die zu einer Transfusion führen. Ein Indikationskriterium zur Transfusion ist der Hämoglobinwert beziehungsweise der Hämatokritwert. Die Toleranzgrenzen dieser Werte werden in dieser Arbeit anhand aktuellster Literatur diskutiert.

Weitere Voraussetzung für eine qualitative Überprüfung der Indikation zur Bluttransfusion in der perioperativen Phase sind verlässliche Daten hinsichtlich des individuellen Blutverlustes. Die Dokumentation des während und nach einer Operation eingetretenen Blutverlustes stützt sich in der Regel auf eine grobe Schätzung der Blutverlustmenge. Dieses Vorgehen ist jedoch mit einem derart hohen Fehler belastet, dass eine qualitative Bewertung der Transfusionspraxis nicht möglich ist.

Mercuriali und Ingjilleri haben gezeigt, dass die perioperativ verlorene Blutmenge anhand weniger demographischer Daten und des prä- bzw. postoperativ gemessenen Hämatokritwertes errechnet werden kann ¹²⁹.

Eine Modifikation nach Brecher et al. wird in der nachfolgenden Abbildung 5 aufgeführt.

Berechnung des Blutverlustes

$$\text{Blutvolumen} = (0,03561 \times \text{Größe}^3) + (0,03308 \times \text{Gewicht}) \\ + 0,1833 \text{ (bei Frauen)} + 0,02066 \text{ (bei Männern)}$$

$$\text{zirkulierende Erythrozytenmasse} = \text{Blutvolumen} \times \text{Hk}$$

$$\text{verlorene Erythrozytenmasse} = \text{Blutvolumen} \times (\text{Hk}_{\text{prä OP}} - \text{Hk}_{\text{5.Tag post OP}}) \\ + \text{tranfundierte Erythrozytenmasse}$$

Brecher et al.: A standardized method for calculationg blood loss. Transfusion 1997

Abbildung 5: Möglichkeit der Berechnung des perioperativen Blutverlustes

Legende: HK= Hämatokrit, OP= Operation

Neben der exakten Bestimmung des individuellen Blutverlustes ist bei dieser Berechnung zur Bewertung der Transfusionspraxis auch der Hämatokritwert am 5. postoperativen Tag bzw. am Tag der Krankenhausentlassung erforderlich. Eine qualitative Bewertung der Transfusionspraxis in verschiedenen Kliniken anhand der Parameter „Blutverlust“, „Hämatokrit am Tag der Entlassung“ sowie von Lebensqualitätsparametern erfolgte in Deutschland bisher nach unserer Kenntnis und Literaturrecherche noch nicht. Der Einsatz solcher Berechnungen wurde in dieser Arbeit zur Beurteilung des Einsatzes von Fremdblut sparenden Maßnahmen herangezogen.

1.2.5. Verwendung nicht genutzter autologer Spenden für den Fremdblutpool?

Ein erheblicher Teil der autologen Konserven kommt für den Spender nicht zum Einsatz und wird ungenutzt verworfen. Grund hierfür sind die gesetzlich bestimmten gleichen Indikationsgrenzen bei Eigenblut wie bei Fremdblut. Das bedeutet, dass dem Patienten sein eigenes Blut nur dann zurückgegeben wird, wenn er es nach medizinischen Maßstäben, wie zum Beispiel Kreislaufinsuffizienz, wirklich benötigt. Eine obligatorische Retransfusion des vorher gespendeten Blutes ist wegen des - auch bei eigenem Blut - immer bestehenden Risikos eines Transfusionszwischenfalls vom Gesetzgeber untersagt. Nun drängt sich geradezu die Frage nach Verwendung solcher nicht genutzten Konserven für den allogenen Fremdblutpool auf. Diesem Gedanken wird in folgender Weise entgegnet:

1.) Auf autologe Blutspender sind die Kriterien der freiwilligen Blutspende nicht anwendbar. Ein vertraulicher Selbstausschluss ist nicht durchführbar: Der vertrauliche Selbstausschluss gibt jedem Fremdblutspender mit HIV-Risiko, der dieses bei der Spendeanamnese nicht offenbaren will, die Möglichkeit, dies nach der Spende vertraulich zu tun. Dieses Blut wird dann - unabhängig vom Ausfall der infektionsserologischen Tests - nicht transfundiert. Dies ist sinnvoll für Personen, die sich ihres HIV-Risikos bewusst sind und trotzdem Blut spenden, zum Beispiel wegen Gruppenzwängen oder des Wunsches nach einer unauffälligen Anti-HIV-Testung.

2.) Die Prävalenz von Infektionsmarkern, besonders für Hepatitis B und C, ist bei Eigenblutspendern deutlich höher als bei Spendern von Fremdblut ²¹⁸. Es muss davon ausgegangen werden, dass der Anteil unerkannt infektiöser autologer Blutspender ebenfalls höher ist als der bei homologen Spendern. Eine Verwendung autolog gespendeter, aber nicht dem Spender retransfundierter Blutkonserven für die homologe Transfusion oder für die Herstellung von Plasmapräparaten kommt nach allgemeinem wissenschaftlichem Verständnis daher nicht in Betracht.

1.3. Erörterung von anderen fremdblutsparenden Verfahren und Kombinationsmethoden dieser Verfahren mit der Eigenbluttherapie

1.3.1. Maschinelle Autotransfusion mit Aufbereitung in vitro

Bei dieser Methode wird das aufgefangene Blut zunächst in einem sterilen Reservoir gesammelt. Wenn eine ausreichende Menge vorhanden ist, wird es mit Hilfe einer automatischen Waschzentrifuge mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Dadurch werden Plasmabestandteile und Blutzerfallsprodukte entfernt. Zur Rücktransfusion verbleibt ein gewaschenes Erythrozytenkonzentrat.

In Deutschland gebräuchliche Geräte sind vor allem der „Cell Saver“ der Firma Haemonetics und der „Autotrans“ der Firma Dideco, die eine spezielle Verarbeitungsglocke (Latham-Glocke) zum Wasch- bzw. Zentrifugationsvorgang des Blutes verwenden. Der Waschvorgang ist diskontinuierlich. Das bedeutet, es wird jedesmal das Füllvolumen einer Glocke aufgearbeitet. Das gewaschene Erythrozytenkonzentrat wird dann in einen Vorratsbeutel gepumpt und von hier dem Patienten wieder zugeführt.

Das CATS-System der Firma Fresenius arbeitet kontinuierlich. Es wird ein kupplungsfreies Schlauchsystem mit einem Trennring verwendet, ähnlich wie bei den Blutzellseparatoren. Damit soll auch das Waschen kleinerer Volumina möglich sein.

1.3.2. Hämodilution

Angeregt durch die theoretischen Vorhersagen von Hint konnten Sunder-Plassmann und Messmer 1971 experimentell zeigen, dass die O₂-Versorgung der Gewebe bei Absenken des Hämatokrits nicht automatisch gefährdet ist. Im Gegenteil steigt unter Berücksichtigung einer Isovolumämie die O₂-Transportkapazität des Blutes bei abfallendem Hämatokrit zunächst sogar an, erreicht bei Hämatokritwerten um 30% einen Gipfel und fällt dann wieder ab. Erst bei Werten unter 20% wird die Versorgung kritisch. Voraussetzung dabei ist, dass das Kreislaufvolumen konstant

gehalten wird und dass die kardiovaskulären Regulationsmechanismen intakt sind.

Zu Beginn der Operation werden dem Patienten zwei bis drei Einheiten Vollblut entnommen und ihm gleichzeitig die gleiche Menge Dextran oder Hydroxyethylstärke zugeführt. Der Patient wird unter niedrigeren Hämatokritwerten operiert; bei Blutungen gehen dann entsprechend weniger Erythrozyten verloren. Die Verluste werden durch das zu Beginn entnommene Vollblut wieder ausgeglichen.

1.4. Ökonomische Studien: Eine Grundlage zur Entscheidung über medizinische Verfahren?

Inwieweit können ökonomische Studien den wahren Nutzen für eine medizinische Behandlung darstellen? Bei dieser Frage wurde den Ökonomen von den behandelnden Ärzten bisher immer vor allem die fehlende medizinische Sachkenntnis und das fehlende Verständnis für die Situation des Patienten vorgeworfen. Durch die finanziell angespannte Lage des Gesundheitssystems wurde der Bedarf einer neuen Disziplin geweckt: der Gesundheitsökonomie. Eine der ersten Grundlagenarbeiten lieferte 1966 Dorothy P. Rice mit einer Studie zur Messung von Krankheitskosten ¹⁵⁰. Eine Vielzahl von Studien zur Messung der verschiedenen Kostenaspekte im Gesundheitswesen sind seitdem entstanden, um Gesundheitsplanern und -managern eine Entscheidungsgrundlage zu geben. Drummond hat in einigen seiner Arbeiten versucht, aus den vielen unterschiedlichen verwendeten Methoden und Prinzipien der ökonomischen Betrachtungsweisen von Gesundheitsleistungen eine Zusammenfassung herzuleiten ^{42, 43, 44}. Er hat damit für folgende gesundheitsökonomische Studien eine substanzielle Grundlage geschaffen.

1.5. Klinische Ökonomie

Spätestens seit dem kontinuierlichen Scheitern von eindimensionalen Kostendämpfungsmaßnahmen in der Gesundheitspolitik gewinnen klinisch-ökonomische Denkansätze mit Ergebnisorientierung nahezu in allen Bereichen des Gesundheitswesens zunehmend an Bedeutung.

Die klinische Ökonomie ist eine interdisziplinäre Disziplin, die gleichzeitig Methoden und Erkenntnisgegenstände der Medizin und der Wirtschaftswissenschaften einbezieht. Die klinische Ökonomie beschäftigt sich mit den ökonomischen Auswirkungen beispielsweise von medizinischen Dienstleistungen, Therapien, Präventionsprogrammen oder diagnostischen und rehabilitativen Verfahren in spezifischen Einrichtungen. Im Gegensatz zur klassischen Gesundheitsökonomie, die Prozesse und Entscheidungen auf der Makroebene analysiert, konzentriert sich die klinische Ökonomie auf die Mikroebene, das heißt, sie hat Entscheidungen von Einzelunternehmen (z.B. Krankenhäuser, Rehabilitationseinrichtungen) und Haushalten (z.B. Patienten und deren Familien) zum Gegenstand.

Viele Behandlungsverfahren in der modernen Medizin sind auf die ständige Verfügbarkeit von Blutprodukten angewiesen. Dabei machen Blutzell- und Plasmapräparate heute einen wesentlichen Teil des Arzneimittelbudgets aus. Im internationalen Vergleich ist der Verbrauch von Plasmapräparaten in den letzten Jahren in Deutschland sogar besonders hoch gewesen. Hinzu kommt die Rechtsprechung der letzten Jahre, die deutlich gemacht hat, dass die Beachtung und Vermeidung von Behandlungsrisiken beim Einsatz von Blut- und Blutplasmaprodukten zur besonderen Sorgfaltspflicht von Herstellern und Ärzten gehört. Die präoperative Eigenblutspende nimmt in dieser Diskussion einen wichtigen Stellenwert ein, da sie seit dem HI Virus Skandal in den 80er-Jahren von der Bevölkerung zum Schutz vor Infektionen verstärkt wahrgenommen wird. In vielen Operationsaufklärungsgesprächen ist sie ein fester Bestandteil im Fragenkatalog des Patienten. Aus diesen Gründen werden

eine effektive Qualitätssicherung und größtmögliche Sparsamkeit beim Einsatz von homologen Blut und daraus hergestellten Produkten schon seit einigen Jahren gefordert. Vor diesem Hintergrund wurden im Jahre 1994 vom Vorstand und Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten entwickelt.

Trotz der hohen Relevanz wurden in Deutschland bislang keine umfassenden klinisch-ökonomischen Analysen zum generellen oder spezifischen Einsatz von Blut- und Plasmaprodukten, beziehungsweise von Fremdblut sparenden Maßnahmen publiziert. Ebenso existieren keine gesicherten und validen Daten zum mengenmäßigen oder indikationsbezogenen Einsatz der präoperativen Eigenblutspende im Klinikbereich.

2. Fragestellungen

2.1. Stand der Forschung

Seit ca. 10 Jahren beschäftigen sich Experten mit der Sicherheit und der Qualität bei der Anwendung von menschlichem Blut und daraus hergestellten Arzneimitteln. Aufgrund der Finanzschwierigkeiten des deutschen Gesundheitswesens und der damit wachsenden Konkurrenz um die zur Verfügung stehenden Mittel ist ein Bedarf nach Instrumenten zur Erforschung der ökonomischen Auswirkungen medizinischer Interventionen entstanden. Insbesondere im Bereich der Präventivmedizin sowie für Therapien von sogenannten Volkskrankheiten wurden klinisch-ökonomische Evaluationsstudien durchgeführt ¹⁶⁵. Evaluationsstudien von Leitlinien, im Speziellen der Leitlinien zur Therapie von Blutkomponenten und Plasmaderivaten, wurden bislang nicht publiziert ¹¹². Im Rahmen der Präventivmaßnahmen nimmt die präoperative Eigenblutspende bezüglich des Schutzes vor durch Fremdbluttransfusion übertragenen Infektionskrankheiten in Deutschland einen hohen Stellenwert ein. Inwieweit der weit verbreitete Einsatz dieser Methode in Deutschland gerechtfertigt ist, wurde bisher allerdings unter gesundheitswissenschaftlichen Aspekten noch nicht untersucht. Die Methode „präoperative Eigenblutspende“ bedeutet einen hohen Energie-, Zeit- und Kostenaufwand für die Patienten und die durchführenden Institutionen. Der den neuen gesetzlichen Bestimmungen entsprechende Methodenaufwand wird in dieser Arbeit genau analysiert und mit den Alternativmethoden verglichen.

Ein einheitliches Vorgehen der bislang zu diesem Thema durchgeführten Analysen ist nicht zu verzeichnen ^{192, 84, 125}. Karger et al. zum Beispiel haben in einer Analyse versucht, den Wert der präoperativen Eigenblutspende für die öffentliche Gesundheit darzustellen ⁹⁵. Diese Arbeitsgruppe stellte diesbezüglich fest, dass das evidenzbasierte Wissen zu diesem Thema spärlich ist; die bisher publizierten Studien reflektieren

nicht das aktuelle Wissen. Weitere gut kontrollierte Studien sind notwendig, um eine Kosteneffektivitätsaussage bezüglich der Eigenblutspende treffen zu können.

Die wissenschaftliche Untersuchung der Auswirkungen von neuen Alternativen bei fremdblutsparenden Maßnahmen und das eventuelle Berücksichtigen dieser bei der Erneuerung der Leitlinien steht noch aus⁷³.⁷ Aus diesem Grund gibt es derzeit vielfältige Bestrebungen auf universitärer sowie politischer Ebene, einen Konsens zur Durchführung klinisch-ökonomischer Evaluationsstudien zu finden, um den generellen rationalen Einsatz der ohnehin knappen Ressourcen zu gewährleisten¹⁶⁶.

2.2. Spezielle Fragestellungen

Folgenden Fragestellungen soll bezüglich der *Leitlinien* in dieser Arbeit nachgegangen werden:

- Wie bewähren sich die Leitlinien der Bundesärztekammer bezüglich der präoperativen Eigenblutspende in der routinemäßigen Anwendung und zu welchen klinischen sowie ökonomischen Ergebnissen führt ihr Einsatz?
- Wie häufig und welche Abweichungen von den vorgegebenen Leitlinien kommen vor?
- Aus welchen Gründen wird von den vorgegebenen Leitlinien abgewichen?
- Können Hinweise auf die Evaluation und Weiterentwicklungsmöglichkeit der Leitlinien gefunden werden?
- Ist es notwendig, Sanktionsmechanismen zu entwickeln, um die Umsetzung von Leitlinien zu generalisieren?

Folgenden Fragestellungen soll bezüglich der *klinischen Ökonomie* nachgegangen werden:

- Wie wird die präoperative Eigenblutspende momentan in Deutschland eingesetzt? Daraus folgend stellt sich die Frage, welche ökonomische Bedeutung das Verfahren beim derzeitigen Status Quo der Versorgung mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten in Deutschland hat?
- Welche Konsequenzen haben Abweichungen vom bisherigen Standard?
- Führen Abweichungen vom Standard zu Kostensteigerungen oder Ersparnissen (aus der Perspektive des Krankenhauses bzw. der Krankenkasse)? Wie lassen sich diese im Verhältnis zum klinischen Nutzen beziffern?
- Ergibt sich aus den Abweichungen vom standardisierten Vorgehen ein Schaden, möglicherweise aber auch ein Nutzen für den Patienten?
- Wie sind die Bedürfnisse beziehungsweise Ängste der Patienten zu bewerten? Welche Möglichkeiten gibt es, diese bezüglich der Methode „präoperative Eigenblutspende“ zu untersuchen und danach in ein Transfusionsregime zu implementieren?
- Sind grundsätzliche Unterschiede beim Gebrauch der Methode „präoperative Eigenblutspende“ zu sehen? Gibt es diesbezüglich einen direkten Zusammenhang mit der jeweiligen Versorgungsstufe?
- Wie ist die Indikation zur Fremdbluttransfusion qualitativ zu bewerten?
- Wie ist die Indikation zur präoperativen Eigenblutspende qualitativ zu bewerten?
- Ist die Bestimmung des perioperativen Blutverlustes ein geeignetes Verfahren, um bei definierten elektiven Eingriffen die präoperative Eigenblutspende sinnvoll zu planen?
- Gibt es auf das deutsche Transfusionswesen übertragbare Daten über die Implementierung unterschiedlicher Fremdblut sparender Maßnahmen in ein - unter klinisch-ökonomischen Aspekten gesehen - sinnvolles Transfusionsregime?

- Welche Evaluationsmethoden sind speziell geeignet, den Einsatz der Methode „präoperative Eigenblutspende“ zu untersuchen?
- Wie wirken sich bereits etablierte Qualitätssicherungsmaßnahmen aus?
- Welche Auswirkung hat die präoperative Eigenblutspende auf die Ressourcen an Blutprodukten und Plasmaderivaten in Deutschland? Gibt es eine definitive politische Intention, die präoperative Eigenblutspende im Rahmen einer Selbstversorgung mit Blutprodukten in Deutschland einzusetzen?
- Ist es möglich, aufgrund der gewonnenen Daten Empfehlungen zu erarbeiten?

2.3. Einschätzung der Realisierbarkeit und Strategien zur Akzeptanzsicherung

Die Evaluation der Umsetzung der Leitlinien für den Bereich Transfusionsmedizin ist wegen des hohen allgemeinen Interesses der Bevölkerung an der Bekämpfung von durch Blut übertragbaren Krankheiten sehr wichtig geworden. Die Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten wurden 1995 vom wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer herausgegeben ²⁷. Das Transfusionsgesetz folgte im Jahre 2000. Dort wurden einige der bisher üblichen Vorgehensweisen im Rahmen der präoperativen Eigenblutspende aufgearbeitet und neu gestaltet.

Der Grad der Umsetzung dieser Bestimmungen und die Auswirkungen der verschiedenen Behandlungsarten mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten hinsichtlich der Gesundheit der Patienten und klinisch-ökonomischer Aspekte soll durch diese Arbeit aufgezeigt werden. Das Ausmaß der Umsetzung der Leitlinien der Bundesärztekammer für autologe Blut- und Plasmaprodukte sowie die quantitative Erfassung des damit einhergehenden Ressourcenverbrauchs und dessen monetäre Bewertung sollen analysiert werden.

Außerdem wird der derzeit immer wieder auftretenden Frage nachgegangen, ob ein Einsatz von Leitlinien im Bereich der Transfusionsmedizin sinnvoll ist oder ob durch das vielfältige oft recht unüberschaubare medizinische Gesamtbild des Patienten die Nutzung von Leitlinien bei der Behandlung von Patienten eher hinderlich ist ¹⁰¹.

2.4. Eigenblutspende aus verschiedenen Perspektiven betrachtet

Ein wichtiges Anliegen dieser Arbeit ist es, den Stellenwert der Eigenblutspende losgelöst vom rein medizinischen Kontext aufzuzeigen. Die derzeitige Situation im Gesundheitswesen in Deutschland erfordert bei der Beurteilung eines Verfahrens und der Darstellung seiner Bedeutung für die Bevölkerung eine Betrachtung aus den verschiedensten Perspektiven. Die Grundlage für eine Beurteilung ist natürlich die auf dem aktuellen wissenschaftlichen Stand basierende *klinische Perspektive*. Zusätzlich sind *klinisch-ökonomische Aspekte* heutzutage im Rahmen der angespannten finanziellen Situation der Krankenhäuser und der zunehmenden Konkurrenz untereinander für den jeweiligen Anbieter eines Verfahrens von äußerster Brisanz. Auch die *Patientenperspektive* nimmt in dieser Arbeit einen wichtigen Stellenwert ein und erhält durch neue Darstellungsmethoden der Zahlungsbereitschaft und Motivation eine neue Diskussionsgrundlage. Eine weitere Perspektive bei der Beurteilung eines Verfahrens ist die *volkswirtschaftliche*: Hierbei wird ein bestimmtes Verfahren unter dem Gesichtspunkt des volkswirtschaftlichen Nutzens betrachtet. Nicht das wirtschaftliche Interesse einzelner Organisationseinheiten steht bei den Beurteilungskriterien im Vordergrund, sondern nur die unter dem gesamtsozialen Kontext gesehenen Vor- und Nachteile einer Methode.

Die Vielschichtigkeit der Betrachtungsperspektiven macht das interdisziplinäre Fachgebiet der Gesundheitswissenschaften zur idealen Beurteilungsplattform bei gesundheitsökonomischen Ressourcen-

entscheidungen, wie dieser Arbeit anhand der Stellenwertdiskussion der Eigenblutspende zu entnehmen ist.

3. *Methodische Aspekte*

3.1.Public Health

Public Health ist ein problembezogen und interdisziplinär arbeitendes gesundheitswissenschaftliches Fachgebiet. Sein Erkenntnisinteresse richtet sich auf den Gesundheitszustand der Bevölkerung, auf den Zustand des Gesundheitswesens und die für seine Weiterentwicklung relevanten Rahmenbedingungen und Akteure ¹⁷¹.

Public Health ist die Wissenschaft und Praxis der Gesundheitsförderung und der Systemgestaltung im Gesundheitswesen.

Die Aktivitäten von Public Health bzw. Gesundheitswissenschaften konzentrieren sich auf das Verständnis und die Determinanten von Gesundheit und Krankheit und auf Fragen der Bedarfsgerechtigkeit, Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit von Gesundheitsförderung, Krankheitsbewältigung, Rehabilitation und Pflege. Und sie konzentrieren sich heute verstärkt auf Entwicklung und Evaluation innovativer Verfahren und Organisationsformen im Gesundheitswesen ^{34,213}. Im einzelnen lassen sich dabei folgende Aufgabenstellungen unterscheiden:

Entwicklung einer gemeindebezogenen Gesundheitsberichterstattung zur Erfassung des Gesundheitszustandes der Bevölkerung einer Region und einzelner ihrer Subgruppen sowie die Analyse der den Gesundheitszustand beeinflussenden Bedingungen und Faktoren.

Entwicklung und Institutionalisierung bedarfsgerechter und effizienter Systeme und Verfahren zur Gesundheitsförderung, Prävention, Akutversorgung, Rehabilitation und Pflege.

Mein bezüglich der Eigenblutspende problemorientierter Fokus bei dieser Arbeit bezieht sich auf folgende gesundheitswissenschaftliche Aufgabenstellungen:

- Die Untersuchung der leistungsmengen-, der kosten- und qualitätsbestimmenden Einflüsse und Entscheidungsprozesse im Gesundheitswesen.
- Entwicklung von Maßnahmen zum Schutz der Bürger vor überflüssigen, mangelhaften und unwirksamen Leistungen und vor vermeidbaren Versorgungsrisiken.
- Unterstützung von Prozessen zur Wahrung der Menschenrechte im Gesundheitswesen, insbesondere des Rechtes auf selbstbestimmten Umgang mit Gesundheit und Krankheit.

3.2. Kosten und Nutzen im Gesundheitswesen

Ähnlich wie bei Rentabilitätsrechnungen auf der betrieblichen Ebene wird auch bei Kosten/Nutzen-Analysen der notwendige Mitteleinsatz (Kosten) mit den erwarteten wirtschaftlichen Vorteilen (Nutzen) verglichen. Bezogen auf das Gesundheitswesen werden dazu in ökonomischen Evaluationsstudien neben *direkten Kosten* einer Gesundheitsleistung (z.B. den Behandlungskosten) und dem *direkten Nutzen* (z.B. dem Lebensqualitätsgewinn nach Genesung) auch *indirekte Wirkungen* bei den Berechnungen berücksichtigt. Diese indirekten Wirkungen bezeichnen Kosten und Nutzen von negativen und positiven externen Effekten auf die Gesundheitsleistung. Hiermit ist z. B. im Bereich indirekte Nutzen die erhöhte Erwerbsfähigkeit, die für die Patienten durch eine Operation entsteht, gemeint. Als Beispiel für indirekten Kosten kann der entstehende Produktivitätsverlust durch das Fehlen der Patienten am Arbeitsplatz aufgeführt werden ⁷¹.

Im Einzelfall überwiegen nicht selten die indirekten Kosten und Nutzen den direkten bei weitem. Dies gilt auch für Wirtschaftlichkeitsanalysen im Bereich des Gesundheitswesens ³. Obwohl dies so ist, werden bei ökonomischen Evaluationen von Gütern oder Dienstleistungen, die der Gesundheitsversorgung dienen, indirekte Kosten und Nutzen zur Zeit noch eher selten einbezogen. Externe Effekte therapeutischer oder präventiver Maßnahmen werden bei diesen Studien häufig nur in nicht

monetären physischen Einheiten (z.B. Tagen) angegeben. Eine Bewertung der indirekten Wirkungen medizinischer Maßnahmen in Geldeinheiten unterbleibt häufig, da dies methodisch nicht unproblematisch ist.

Dieses methodische Problem ist gerade bei der Bewertung der Eigenblutspende von großer Bedeutung, da ein Großteil der Wertigkeit des Verfahrens im indirekten Wirkungsbereich liegt. Da in dieser Arbeit eine aktuelle Bewertung der Eigenblutspende vorgenommen werden soll, wird im folgenden Abschnitt neben der Beschreibung der direkten Kosten/Nutzen-Messverfahren ein besonderer Schwerpunkt auf die Messmethoden der Wirkungen von Gesundheitsleistungen gelegt. Hierbei wird neben der allgemeinen Darstellung von Beurteilungsverfahren von indirekten Gesundheitsleistungen auch speziell auf die dementsprechenden Möglichkeiten bezüglich der Eigenblutspende eingegangen. Anhand von Diskussionen verschiedener zu diesem Thema veröffentlichter Studien werden die unterschiedlichen methodischen Möglichkeiten diskutiert.

So wie bei den direkten Kosten zwischen denjenigen im Gesundheitswesen und jenen Kosten außerhalb des Gesundheitswesens unterschieden werden kann, so sind auch indirekte Kosten in beiden Bereichen denkbar. Nutzen können in ähnlicher Weise klassifiziert werden, da sie den jeweiligen Einsparungen entsprechen.

Im Folgenden werden zunächst einige wichtige Kategorien für die Ermittlungen direkter Kosten und Nutzen erläutert:

3.2.1. Direkte Kosten und Nutzen

Zu den direkten Kosten und Nutzen wird derjenige bewertete Ressourcenverkehr gezählt, der unmittelbar mit der Anwendung bzw. Ausführung der Behandlung verbunden ist (Kosten) beziehungsweise vermieden werden kann (Nutzen). Dieser beinhaltet hauptsächlich¹⁶³:

- Kosten/Nutzen, die jetzt oder später durch die Erstellung der Gesundheitsleistung entstehen oder vermieden werden können (einschließlich Personalkosten, Kosten von Materialien, Medikamenten, Labor- und Verwaltungskosten)
- Kosten/Nutzen durch Tests und Behandlungen, die veranlasst (oder vermieden) werden aufgrund der Information, die sich aus der evaluierten Gesundheitsleistung ergibt (z.B. Kosten der Bluthochdruckbehandlung nach Blutdruckmessung) und
- Kosten/Nutzen von Tests und Behandlungen für die Therapie von Nebenwirkungen und Komplikationen, die aufgrund der zu evaluierenden Gesundheitsleistung auftreten (z.B. Kosten der Behandlung eines Transfusionszwischenfalles bei Bildung von Autoantikörpern eines Eigenblutkonzentrates)

Im ambulanten Sektor erfolgt die Erfassung des Ressourcenverzehrs meist über die abgerechneten Gebührenordnungsziffern, die anschließend mit dem aktuellen Punktwert multipliziert werden, um so die finanziellen Belastungen für die Krankenversicherungen abzuschätzen. Hinzu kommen Kosten, die der ambulant tätige Arzt veranlasst (z.B. Medikamente, Krankengymnastik, Massagen)¹⁷⁰.

Im stationären Bereich werden derzeit meist noch tagesgleiche Pflegesätze zur Kostenrechnung verwendet. Daneben gewinnen zur Zeit Sonderentgelte und Fallpauschalen zunehmend an Bedeutung. Wenn eine Studie eine gesellschaftliche Perspektive einnehmen soll, dann reicht die Durchschnittsbewertung von Leistungsbündeln, wie sie bei Pflegesätzen, Fallpauschalen und Sonderentgelten der Fall ist, nicht mehr aus. Dann müssen Personalkosten, Kosten für Medikamente, Verbrauchsmaterial, Röntgenaufnahmen, Laborleistungen etc. sowie Verwaltungskosten des Krankenhauses möglichst detailliert erfasst und einzeln mit Fremdbezugs- oder Herstellungspreisen bewertet werden, um sämtliche anfallende Kosten zu erfassen¹⁰⁰. Dabei ist der Aufbau eines sogenannten Mengengerüsts (also die Zusammenfassung der verbrauchten Ressourcen) ein nicht zu unterschätzendes logistisches Problem, weil abteilungsbezogene Controllingsysteme der meisten Krankenhäuser bislang erst im Aufbau begriffen sind und daher Abgrenzungen für

einzelne organisatorische Einheiten recht mühsam vorgenommen werden müssen. Dies ist eine besondere Herausforderung bei der Einschätzung der Verwaltungsaufwendungen und anderen Krankenhausgemeinkosten, da hier die Berechnungsschlüssel auf einzelne Kostenträger erst noch gefunden bzw. ermittelt werden müssen ⁶⁰.

3.2.2. Indirekte Kosten und Nutzen

Bei den indirekten Kosten werden Ressourcenveränderungen erfasst und bewertet, die nicht direkt im Zusammenhang mit der Versorgungsleistung entstehen ⁸². Zur Messung werden hier drei unterschiedliche Ansätze vorgestellt, nämlich der Humankapitalansatz, der Friktionskostenansatz und der Ansatz der Zahlungsbereitschaft. Diese drei Ansätze definieren die indirekten Kosten auf unterschiedliche Weise ¹¹⁸.

Humankapitalansatz

Zur Berechnung der indirekten Kosten und Nutzen in Bezug auf eine gesamtwirtschaftliche Produktivität wird im Allgemeinen nach dem Humankapitalansatz vorgegangen. Die Bezeichnung dieses Ansatzes unterstellt, dass Gesundheitsausgaben aus volkswirtschaftlicher Sicht immer auch Investitionen in die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit der Patienten, also in das Humankapital, darstellen.

Demnach sind die indirekten Kosten einer Krankheit gerade so groß, wie der Verlust an Arbeitspotenzial, der einer Volkswirtschaft durch Krankheit bedingtes Fernbleiben oder auch nur durch eingeschränkte Leistung am Arbeitsplatz entsteht. Zur Berechnung dieser Verluste wird der bis ans Lebensende zukünftige Einkommensstrom des Patienten auf den Gegenwartszeitpunkt abdiskontiert. Der durch Krankheit bedingte Verlust der Fähigkeit zu produktiver Arbeit wird somit bei der Kalkulation indirekter Kosten einer weniger hohen Lebenserwartung gleichgesetzt. Bei einer eingeschränkten Leistung am Arbeitsplatz z.B. durch Konzentrationsstörungen oder regelmäßig notwendige Ruhepausen können entsprechende prozentuale Abschläge in Anrechnung gebracht werden.

Die praktische Umsetzung des Humankapitalansatzes erfolgt durch die Bewertung des Einkommens des Patienten als Ersatzvariable für den durch die Krankheit entstandenen Produktivitätsverlust. Möglich ist auch, das durchschnittliche Arbeitseinkommen oder den Quotienten von Bruttoinlandsprodukt und Arbeitnehmern oder geleisteten Arbeitstagen als Bewertungsgrundlage zu verwenden, um die durch Krankheit bedingte entfallene Arbeitsleistung zu quantifizieren.

Kritik wird an dieser Bewertungsmethode aus folgenden Gründen geübt: Die Einbeziehung von Produktivitätsverlusten in gesundheitsökonomische Studien bevorzugt systematisch den erwerbstätigen Teil der Bevölkerung. Hausfrauen, Kindern, Studenten, Arbeitslosen und Rentnern wird in diesem Ansatz kein indirekter Nutzen in Sinne von Produktivitätssteigerungen zugeschrieben. Bei Allokationsentscheidungen wären speziell auf diese Gruppen bezogene Gesundheitsleistungen daher nachteilig. Bei strenger Anwendung der Maßstäbe für eine effiziente Allokation wären außerdem arbeitende Personen um so bevorzugter, je höher ihr Einkommen ist. Diese Besserstellung infolge des individuellen Status bzw. der relativen Einkommenssituation ist kaum mit dem in der Gesundheitspolitik postulierten Grundsatz des für jeden Bürger gleichen Zugangs zu Gesundheitsleistungen zu vereinbaren.

Aus ökonomischer Sicht wird die Humankapitalmethode vor allem wegen der ihr zugrunde liegenden Annahme der Vollbeschäftigung und der Produktion zu (Lohn-) Grenzkosten kritisiert. Der Volkswirtschaft entsteht nur dann ein Produktivitätsverlust, wenn tatsächlich bedingt durch die Krankheit weniger Waren oder Dienstleistungen produziert werden. Dies ist aber bei einer Abwesenheit des Patienten von seinem Arbeitsplatz über nur wenige Tage häufig nicht der Fall, da die angefallenen Aufgaben dann meist von Kollegen mit erledigt oder von dem Patienten selbst später nachgeholt werden. Wenn dies ohne zusätzliche Kosten (z.B. durch Überstunden) und ohne Qualitätsverlust möglich ist, liegt kein volkswirtschaftlicher Produktivitätsverlust vor. Darüber hinaus ist einzuwenden, dass durch Krankheit bedingte Produktionsausfälle in hohem Maße von der jeweiligen Tätigkeit des

Patienten abhängen. Produktionsverluste können beispielsweise aus folgenden Gründen vermieden werden: Wenn im Unternehmen Arbeitskräfte als Reserve vorgehalten werden, die *kurzfristig* zur Vermeidung von Produktionsausfällen eingesetzt werden können. Des weiteren, wenn zunächst Lagerbestände abgebaut werden können oder wenn die Dringlichkeit der Leistungserstellung einen späteren Produktionstermin zulässt, die Arbeit also nicht sofort erledigt werden muss, sondern später nachgearbeitet werden kann. Bei *langfristiger* Abwesenheit ist der Ersatz des betreffenden Arbeitnehmers durch eine andere Arbeitskraft wahrscheinlich, da der Arbeitsmarkt in den allermeisten Industrienationen von einem Angebotsüberhang gekennzeichnet ist. Derartige Friktionen sind ebenfalls mit Kosten und damit Effizienzverlusten in Form von Such- und Ausbildungskosten verbunden. Somit ist bei einer langfristigen Abwesenheit des Patienten vom Arbeitsplatz die Annahme eines ebenso langfristigen Produktivitätsverlusts unrealistisch.

Bei der **sozio-ökonomischen Evaluation** der indirekten Kosten müssen die konkurrierenden Ziele und Zielsetzungsprozesse der beteiligten Instanzen (Patienten, Krankenkassen, Gesundheitsministerien, Ärzteverbände etc.) beachtet werden. Eine ausschließliche Orientierung an volkswirtschaftlichen Produktivitätsvorteilen wäre kaum zieladäquat, da es keine primäre Aufgabe der Gesundheitspolitik sein kann, die gesamtwirtschaftliche Produktivität zu steigern. Der sozio-ökonomische Ansatz beachtet aus diesem Grunde die unbezahlte Arbeit in gleicher Weise wie Erwerbsarbeit bei der Berechnung indirekter Kosten und Nutzen ³⁶. Als Näherungswert der Opportunitätskosten nicht bezahlter Hausarbeit wird dabei beispielsweise das Markteinkommen von Haushaltshilfen zugrunde gelegt.

Friktionskostenansatz

Mit neueren Verfahren wie dem Friktionskostenansatz soll eine Überschätzung von Produktivitätsverlusten vermieden werden, indem in höherem Maße der Möglichkeit Rechnung getragen wird,

krankheitsbedingt arbeitsunfähige Patienten an ihrem Arbeitsplatz durch bislang Arbeitslose zu ersetzen¹⁰². Bei dem Friktionskostenansatz werden pro Patient und Krankheitsperiode ein Produktivitätsverlust höchstens für die Dauer der durchschnittlichen Vakanz unbesetzter Stellen angenommen. Der Friktionskostenansatz unterstellt gleiche Produktivitätsverluste unabhängig davon, ob der Arbeitnehmer nach der Krankheit an seinen Arbeitsplatz zurückkehrt oder nicht. Tatsächlich liegen die Kosten der Anstellung eines Arbeitslosen aus mikroökonomischer Sicht wegen des Aufwandes für die Suche eines geeigneten Bewerbers (Ausbildungs- und Einarbeitungskosten) wesentlich höher, als wenn der Arbeitnehmer nach einer Krankheitsperiode, die genau der Friktionsperiode entspricht, gesund an seinen Arbeitsplatz zurückkehrt. Für einen adäquaten Schätzwert der indirekten Kosten wären also die Kosten der Personalbeschaffung als auch spezifische Ausbildungskostenzuschläge notwendig¹⁰³.

Messung der Zahlungsbereitschaft

Dieser Ansatz zielt darauf, die individuelle Wertschätzung des Verlustes an Leben und Gesundheit in Geldeinheiten auszudrücken. Damit können zum Beispiel Angaben zur Zahlungsbereitschaft und Motivation der Patienten weit über die bisher definierten indirekten Kosten hinaus führen. So wird zum Beispiel mit der Zahlungsbereitschaft nicht nur die produktive, sondern die gesamte Lebenszeit bewertet. Somit gehen auch Aspekte der erwarteten Lebensqualität mit in die Bewertung ein. Diese Aspekte gehören zur Effektseite einer Intervention und dürfen nicht doppelt gezählt werden. Der Ansatz, die Zahlungsbereitschaft zu messen, sollte in der ökonomischen Evaluation trotz gewisser Probleme der konzeptionellen Abgrenzung oder eventuell empfundener ethischer Vorbehalte nicht grundsätzlich verworfen werden. In der Realität gibt es immer wieder Entscheidungen, die im Ergebnis eine ökonomische Bewertung von statistischen Leben enthalten. Wenn die indirekten Kosten nicht miteingerechnet werden, zeigen ökonomische Evaluationen von Interventionen, die im größeren Umfang indirekte Kosten einsparen, aus gesellschaftlicher Sicht zu hohe Interventionskosten an. Einen

allgemeinen Konsens zum Vorgehen gibt es nicht. In jedem Fall sollten Studien die Indikatoren und die Verfahren zur Berechnung der indirekten Kosten genau beschreiben, die Wahl des Messkonzepts und seine Bedeutung für Allokationsentscheidungen begründen und die indirekten Kosten auch gesondert ausweisen. Die Möglichkeiten der Erfassung indirekter Effekte werden auf Seite 56 ausführlich beschrieben.

Manche Studien zählen zu den indirekten Kosten auch die Folgekosten, die sich aus der Beeinflussung des Gesundheitszustands durch eine Intervention ergeben. So können bei lebensverlängernden Maßnahmen die Kosten der dann zusätzlich erforderlichen Gesundheitsversorgung geschätzt werden oder bei Behandlungen, die einen Pflegefall verhindern, die Einsparung aus der Pflegeversorgung.

3.3. Methoden zur ausschließlichen Bewertung von Kosten

3.3.1. Kostenvergleichs-Analyse

Als Basis jeder Wirtschaftlichkeitsanalyse steht zunächst die Erfassung der relevanten Kosten¹⁶⁸. Ohne die Kenntnis über die Ressourcen, die für eine bestimmte Behandlungsmethode benötigt werden, ist eine Analyse mittels weitergehender Konzepte nicht möglich. Geht man davon aus, dass die untersuchten alternativen Behandlungsmethoden zu gleichwertigen medizinischen Ergebnissen führen, ist ein einfacher Kosten/Kosten-Vergleich bereits ausreichend³⁷. Im Allgemeinen unterscheiden sich aber die Behandlungsmethoden bezüglich ihrer medizinischen oder pflegerischen Wirksamkeit. Ein einfacher Kosten/Kosten-Vergleich ist dann für die Beurteilung der alternativen Methoden nicht mehr adäquat, da bei diesem Studientyp nur die Einsatzfaktoren in die Analyse eingehen.

Durch das neue Krankenhausfinanzierungssystem hat die Technik der Kostenermittlung im Gesundheitswesen einen neuen Stellenwert erlangt. Seit dem Gesundheitsstrukturgesetz aus dem Jahre 1993 erfolgt der Übergang zu sogenannten Fallpauschalen und neu definierten Sonderentgelten bei der Krankenhausfinanzierung. Um sämtliche Kosten eines bestimmten Behandlungsfalles abzudecken, müssten diese

Pauschalen bezüglich verschiedener Dimensionen differenziert werden. Dabei müssten neben der Hauptdiagnose auch die Schwere der Erkrankung und individuelle Merkmale des Patienten wie Alter und Geschlecht und Vorerkrankungen berücksichtigt werden ²². Um der daraus entstehenden Problematik einer zu starken Differenzierung zu entgehen, wurden Patientengruppen zusammengefasst, die medizinisch ähnlich sind. Seit dem 1.1.1996 sind die Krankenhäuser verpflichtet, die in der Bundespflegesatzordnung festgelegten Fallpauschalen und Sonderentgelte zu verwenden und individuelle Abteilungs- und Basispflegesätze in Anrechnung zu bringen.

Die Bewertung der Eigenblutspende durch den Kosten/Kosten-Vergleich ist ungeeignet, da die durch die Eigenblutspende entstehenden Vorteile, wie zum Beispiel Vermeidung von Infektionsübertragung durch Fremdblut als langfristiger positiver Effekt, nicht berücksichtigt werden.

3.3.2. Krankheitskostenstudien

Die Methodik von Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen wird im Wesentlichen davon bestimmt, ob neben den Kosten auch die Nutzen einer Maßnahme evaluiert werden. Die Basis jeder Wirtschaftlichkeitsanalyse ist dabei zunächst die Erfassung der relativen Kosten ¹⁶⁸. Ohne Kenntnis über die Ressourcen, die für eine bestimmte Behandlungsmethode benötigt werden, ist die Analyse mittels weitergehender Konzepte wie z.B. Kostenwirksamkeitsstudien nicht möglich. Wenn aber davon ausgegangen werden kann, dass die untersuchten alternativen Behandlungsmethoden zu gleichwertigen medizinischen Ergebnissen führen, ist ein einfacher Kosten/Kosten-Vergleich der unterschiedlichen Behandlungsformen bereits ausreichend ³⁸.

Krankheitskostenstudien, auch als „Cost-of-illness-Studie“ bezeichnet, untersuchen mit Standardmethoden der Epidemiologie und unter gesundheitsökonomischen Aspekten die Kosten einer bestimmten Krankheit aus volkswirtschaftlicher oder auch aus Krankenkassenperspektive ¹¹⁹. Nach Schöffski handelt es sich dabei um eine Form der Kostenanalyse, die vor allem das Ziel verfolgt, die

Gesundheitspolitik auf die voraussichtlichen Folgen einer bestimmten Krankheit aufmerksam zu machen und der pharmazeutischen Industrie Erfolgsschätzungen für ihre Produkte zu geben ¹⁶². In die Berechnungen werden direkte und indirekte Kosten mit eingeschlossen. Weiterhin kann zwischen dem Prävalenz- und dem Inzidenzansatz unterschieden werden ²⁰⁷. Beim Prävalenzansatz werden innerhalb einer bestimmten Zeitperiode die Gesamtkosten der betreffenden Erkrankung berechnet. Bei dem Inzidenzansatz werden die Krankheitskosten vom Beginn der Erstdiagnose über den gesamten Krankheitsverlauf berechnet.

Abgesehen von ihrem politischen Informationswert sind Krankheitskostenstudien aus ökonomischer Sicht aber eher Vorformen weitergehender Kosten/Nutzen-Analysen, da eine rationale Entscheidung bei mehreren verschiedenen Handlungsszenarien nur im Vergleich zu deren Auswirkungen getroffen werden kann. Das zentrale Gegenargument gegen Krankheitskostenstudien beinhaltet, dass falsche Signale für die Gesundheitspolitik bezüglich der Allokation durch solche Studien gegeben werden können. Für eine rationale Allokation ist nicht der absolute Kostenbetrag für eine bestimmte Behandlung ausschlaggebend, sondern die ökonomische Überlegenheit einer Handlungsalternative gegenüber einer anderen.

3.4. Methoden zur Bewertung von Kosten und Nutzen

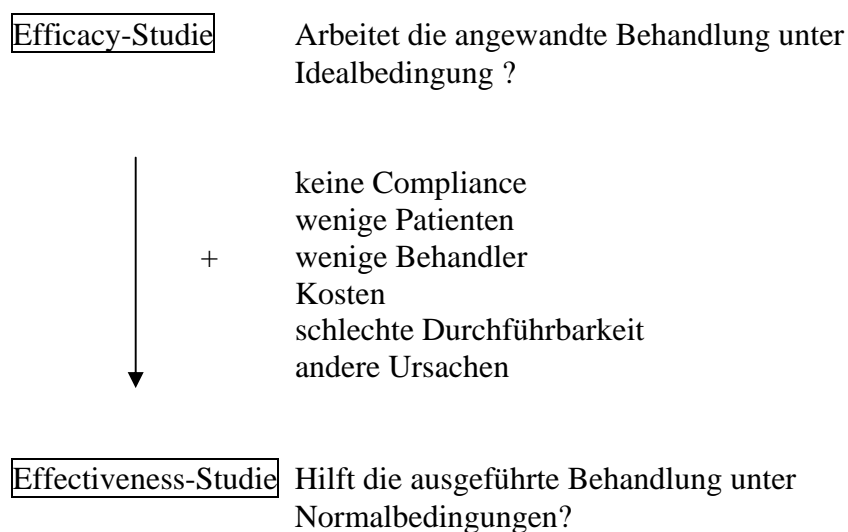
3.4.1. Kosten/Nutzen-Analyse

Der Begriff Kosten/Nutzen-Analyse wird als umfassender Terminus für ökonomische Evaluationsstudien im Allgemeinen angewandt. In dieser Arbeit soll dieser Begriff aber im engeren Sinne immer dann verwandt werden, wenn alle relevanten Kosten- und Nutzen-Komponenten in Geldeinheiten gegenüber gestellt werden. Kosten/Nutzen-Analysen sind insofern die reinste Form der ökonomischen Wirtschaftlichkeitsanalyse im Gesundheitsbereich, da ausschließlich monetäre Größen in die Entscheidungsfindung eingehen. Nachteilig bei dieser Studienform wirkt sich die unbedingte monetäre Bewertung der Kosten- und Nutzeneffekte aus, um diese in die Studie mit einbeziehen zu können. Insbesondere im

Gesundheitsbereich, in dem als Hauptziel eine Verbesserung der Lebensqualität und gegebenenfalls eine Lebenszeitverlängerung stehen, ist dies aber problematisch, da hier die rein monetäre Sichtweise für eine objektive Beurteilung eines Vorganges oft nicht ausreicht ¹²⁶. Es wird daher häufig versucht, auch indirekte Kosten und Nutzen in monetären Einheiten auszudrücken. Besonders die Bewertung verlängerter Lebenszeit in Geldeinheiten ist hierbei sehr umstritten, da eine Reihe von ethischen und methodischen Problemen vorhanden sind.

3.4.2. Kosten/Wirksamkeits-Analysen

Eine weitere Form zur Bewertung von Kosten und Nutzen ist die Kosten/Wirksamkeits-Analyse. Hierbei werden die Erträge aber nicht als monetäre Größen angegeben, sondern unterschiedlichste medizinische oder epidemiologische Outcomeeinheiten zu Grunde gelegt. Der hierbei oft gebrauchte englische Begriff „Efficacy“ bezeichnet den potenziellen Effekt einer Behandlung unter optimalen Bedingungen. Durch ihn soll zum Beispiel gezeigt werden, ob eine Behandlung auf das Outcome einen Effekt haben kann. Die Effekte, die sich unter Normalbedingungen bei einer Behandlung ergeben, werden als „Effectiveness“ bezeichnet (siehe Abbildung 6).



aus: clinical epidemiology (Fletcher) 1996, Williams § Willkins

Abbildung 6: Gegenüberstellung Efficacy und Effectiveness Studienform

Relevante Outcome-Messungen werden zum Beispiel durch die Mortalitäts- bzw. Morbiditätsrate oder die Inzidenz von bestimmten Komplikationen beschrieben. Die meisten dieser Parameter sind Surrogatparameter, welche nicht den wirklichen Nutzen für die Patienten darstellen ¹¹⁴. Als Parameter, mit denen die Kosteneffektivität einer Maßnahme berechnet werden, kommen zum Beispiel symptomfreie Tage, gewonnene Arbeitstage, Veränderung des Blutdrucks oder auch zusätzlich gewonnene Lebensjahre in Frage. Welche Ergebnisparameter im konkreten Fall die zur Ertragsmessung eines Verfahrens angemessen sind, ist eine schwer objektivierbare Entscheidung und kann nur für jedes einzelne Verfahren bestimmt werden. Als Ergebnis der Kosten/Wirksamkeits-Analyse kann festgestellt werden, wie viel Geld beispielsweise ein zusätzliches Lebensjahr kostet.

Die Studien, die die präoperative Eigenblutspende behandeln, haben meistens die Reduktion der Verabreichung von Fremdblut als Outcome Parameter. Mit diesem Messinstrument soll die Effektivität dieser Behandlung evaluiert werden.

Die Effektivität medizinischer Interventionen muss idealerweise durch kontrollierte, randomisierte Studien mit einem genau auf die Messparameter festgelegten Studienprotokoll ermittelt werden. Beispiel dafür sind Phase-Zwei-Studien bei der Medikamentenentwicklung und Medikamententestung.

Problematisch an diesem Konzept ist, dass die Analyse nur dann zu einem eindeutigen Ergebnis führt, wenn alle betrachteten Alternativen bezüglich aller einbezogenen Ertragsarten wenigstens gleich gut sind, was aber sehr häufig nicht der Fall ist. Wenn zum Beispiel die eine Alternative eine günstige Kosten/Wirksamkeitsrelation bezüglich der Lebensjahre hat, die andere Alternative aber die günstige Relation bezüglich eines anderen Nutzwertes hat, würde dies dann zu einer nicht vergleichbaren und eindeutig bewertbaren Entscheidungssituation führen ¹²⁴.

3.4.3. Kosten/Nutzwert-Analyse und das Konzept qualitätskorrigierter Lebensjahre

Bei Anwendung der Kosten/Nutzwert-Analyse wird auf die Ermittlung der Effektivität eines Verfahrens sehr großer Wert gelegt. Die Entscheidungsregel ist dabei, zum Beispiel die Zahl der qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALYs) bei einem gegebenen Budget zu maximieren. Insofern ist dieser theoretische Studienansatz der Kosten/Wirksamkeitsanalyse sehr ähnlich und wird von einigen Autoren sogar als nur ein Typ der letztgenannten Studienform bezeichnet. Es stellt sich die Frage, inwieweit eine Therapie für einen Patienten einen Nutzen oder einen Schaden bedeutet. Solche Effekte müssen mit speziellen Messparametern veranschaulicht werden können. Der Messparameter der *Lebenserwartung* scheint hierzu ein geeignetes Mittel zu sein ¹⁹⁵. Die Lebenserwartung alleine als Qualitätsbeschreibung einer Therapie reicht aber nicht aus, da sie auch negativ besetzt sein kann ¹⁷³. Darum wurde durch vielfältige Untersuchungen der Anstieg der qualitätsbezogenen Lebenserwartung in Jahren zur Beschreibung des Effektes von Therapieregimen eingesetzt. Effektivitätsbeschreibungen werden typischerweise bei kontrollierten und unkontrollierten Studien eingesetzt. Phase III und IV Studien bei der Medikamententestung bzw. –erprobung sind solche Einsatzgebiete, im Sinne einer Intention-to-treat Analyse. Wenn solche Studien nicht möglich sind, stehen theoretische Modelle der Entscheidungsanalyse zur Verfügung ¹⁰⁶. Mit solchen „Entscheidungsbäumen“ werden alle theoretischen Möglichkeiten aufgezeigt und können mit Fallzahlen und Effektivitätsberechnungen (QALY) besetzt werden .

Die Berechnung des QALYs ist der zur Zeit in der Gesundheitsökonomie akzeptierte Standard. Zur Berechnung von QALYs muss die Wirkung einer Behandlung sowohl bezüglich der Lebenszeitverlängerung als auch des Lebensqualitätseffektes für den Patienten bekannt sein.

Verlängert eine Behandlung beispielsweise die Restlebensdauer der Patienten um durchschnittlich zwei Jahre und beträgt die Lebensqualität auf einer Skala von Null bis eins 0,5, so betragen die qualitätskorrigierten Lebensjahre ($2 \times 0,5$) 1 QALY in diesen letzten zwei Jahren. Wenn die Lebensqualität im Laufe einer Behandlung nicht immer gleich hoch ist, werden die Bewertung beziehungsweise die Berechnung des QALY

schwierig. Trotz dessen ist durch die Einbeziehung von Wertungen der Betroffenen ein neuer qualitativer Fortschritt bei der instrumentalisierten Gesundheitsmessung entstanden ²²⁰.

Die Lebensqualität wird in diesem Ansatz dadurch gemessen, dass Probanden eine Beschreibung eines oder mehrerer Gesundheitszustände präsentiert bekommen, die sie bewerten sollen. Bei der Beschreibung des Gesundheitszustandes werden im Allgemeinen körperliche, psychische und soziale Funktionen einbezogen, wobei im Einzelnen durchaus Unterschiede bestehen ¹⁹⁵. Zusätzlich bestehen auch Unterschiede hinsichtlich der Frage, wer die untersuchten Personen sein sollen: Patienten, ein Bevölkerungsquerschnitt oder im Gesundheitssystem tätige Personen ⁹².

Im Folgenden werden verschiedene Verfahren aufgezeigt:

- „Rating Scale“: Bei diesem eingesetzten Messinstrument sollen die Probanden die Gesundheitszustände auf einer vorgegebenen Skala einordnen. Daraus ergeben sich dann direkt die QALYs.
- „Magnitude Estimate“: Bei diesem Verfahren ordnen die Probanden jeweils Paaren von Gesundheitszuständen relative Lebensqualitäten zu ¹⁵⁸. (z. B. Lebensqualität von Zustand x ist dreimal so hoch wie die von Zustand y.)
- „Time-Trade-Off“: Hier bezieht sich der vom Proband zu vollziehende Abwägungsprozess auf die Wahl zwischen einer zu verbringenden Restlebenszeit in einem weniger als perfekten Gesundheitszustand und einer kürzeren Restlebenszeit in vollständiger Gesundheit. Diese Verhältnis wird dann in einer QALY Zahl ausgedrückt ¹⁹⁶.
- „Standard Gamble“: Bei diesem Verfahren soll der Proband eine fiktive Entscheidung fällen zwischen der Möglichkeit, entweder mit Sicherheit in dem Gesundheitszustand mit Beeinträchtigung zu bleiben, oder aber sich einer gesundheitsbezogenen Maßnahme zu unterziehen, bei der er zwar mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit den Zustand der vollständigen Genesung erreicht, es jedoch mit der Gegenwahrscheinlichkeit auch passieren kann, dass er diese Maßnahme nicht überlebt ¹⁹⁷.

Das QALY-Konzept ist nicht unumstritten. Neben kritischen methodischen werden auch ethische und gesundheitspolitische Argumente angeführt:

Methodisch erscheint es fragwürdig, den Nutzen, den ein schwerkranker Patient aus beispielsweise 0,1 QALY erhält, völlig gleich zu bewerten wie den Nutzenzuwachs eines Patienten, der am Ausgangspunkt der Betrachtung bereits einen Lebensqualitätswert von 0,9 angegeben hatte. Bei schlechterem ausgehenden Gesundheitszustand wird eine gleiche Veränderungsdifferenz nach oben vom Patienten höher eingeschätzt werden als bei gutem ausgehendem Gesundheitszustand. Auf diese Tatsache geht das QALY-Konzept nicht ein. Bei den bislang durchgeführten Studien unter Einbeziehung des QALY-Konzeptes wird weiterhin kritisiert, dass die Methodik der Berechnung der Lebensqualitätseffekte medizinischer Maßnahmen in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich und in den Ergebnissen daher kaum vergleichbar ist ¹⁵.

Eine ethische Problematik wird beim QALY-Konzept in sofern gesehen, als es Personengruppen, die durch medizinische Maßnahmen weniger QALY-Gewinne zu erwarten haben, benachteiligt. Da nämlich jede QALY-Berechnung auch die Lebenserwartung der Patienten nach Anwendung einer bestimmten Therapie mit einbezieht, besteht die Gefahr, dass ältere Patienten systematisch benachteiligt werden.

Die Kosten-Effektivität einer Intervention gewinnt ihre Bedeutung im Vergleich mit derjenigen anderer Interventionen. Es liegt nahe, die Ergebnisse der bislang unternommenen Studien in Tabellen zusammenzufassen, um so die Kosten zusätzlicher qualitätskorrigierter Lebensjahre verschiedener Behandlungsformen in einer Übersicht zusammenzufassen. Wenn in diesen Tabellen die Kosten pro QALY in auf- oder absteigender Reihenfolge geordnet werden, spricht man von sogenannten League-Tabellen ³⁹. Sofern bekannt ist, wie viele Menschen die jeweilige Maßnahme bekommen müssten, könnten mit Hilfe einer solchen Tabelle bei einem gegebenen Budget die Allokations- oder Rationierungsentscheidungen „rein mechanistisch“ so getroffen werden, dass die gesamtgesellschaftliche Zahl der QALYs maximiert wird ⁹⁰.

Trotz der oben schon angesprochenen Kritikpunkte bei der Anwendung von QALYs bei Allokationsentscheidungen liegt eine nicht zu unterschätzende Chance dieser Tabellen in folgender Schlussfolgerung: Der Ansatz dieser Tabellen ist eine explizite Form der Rationierung und erzwingt damit eine öffentliche Diskussion über das, was kollektiv finanziert werden soll. Dies legen zum Beispiel die Berichte über die durch den ersten Rationierungsentwurf in Oregon ausgelösten Diskussionen nahe ⁵¹.

3.5. Methodische Fragen bei Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen

Bei vergleichenden Studienformen, wie zum Beispiel der Kostenvergleichsanalysen, kommt der Auswahl der Vergleichsalternativen sowie ihrer genauen Beschreibung eine besondere Bedeutung zu ¹²⁷. Die Selektion darf keineswegs davon beeinflusst sein, welche Alternative potenziell die günstigeren Ergebnisse für die zu evaluierende Leistung erbringen wird, sondern sollte nur auf medizinischen Gegebenheiten sowie auf der tatsächlichen Verbreitung der anderen Behandlungsalternativen in der Praxis beruhen.

3.5.1. Grenzwertbetrachtung

Bei der Quantifizierung der Kosten und der Nutzen eines Vorhabens ist das Prinzip der Marginalbetrachtung, also der Analyse von Grenzkosten und Grenznutzen von Bedeutung, um Aussagen über die Effizienz einer Maßnahme treffen zu können. Mit Grenzkosten sind die Kosten der Produktion einer zusätzlichen Outputeinheit gemeint. Ziel ist es dabei, dass die Grenzkosten den Grenznutzen entsprechen, um somit aus volkswirtschaftlicher Sicht die optimale Produktionsmenge für ein Gesundheitsgut zu bestimmen. Marginalkosten werden aus theoretischer Sicht den Durchschnittskosten vorgezogen, da sie den Unterschied im Ressourcenverbrauch in Folge der Einführung einer neuen Gesundheitsleistung genauer wiedergeben ⁴⁰.

3.5.2. Diskontierung

Wenn Effekte, die über einen längeren Zeitraum auftreten, in monetären Größen ausgedrückt werden, dann können sie genau wie die Kosten diskontiert und in Barwerte umgerechnet werden. Was aber, wenn es sich zum Beispiel um eine verbesserte Lungenfunktion, um gewonnene Lebensjahre oder um QALYs handelt? Ist der heutige Effekt dann auch 5% - oder eine andere Diskontrate - mehr Wert als der im folgenden Jahr erzielte Effekt? Um Projekte trotz dieses unterschiedlichen zeitlichen Anfalls von Ein- und Auszahlungen miteinander vergleichen zu können, ist es notwendig, einen Vergleichszeitpunkt zu wählen und die Zahlungsströme auf diesen Punkt hin zu diskontieren ¹²². Damit wird der Tatsache Rechnung getragen, dass im Allgemeinen bei mehreren Entscheidungsmöglichkeiten diejenige Alternative bevorzugt wird, bei der der Nutzen am frühesten anfällt. Die Wahl des Diskontierungssatzes kann in hohem Maße das Ergebnis von Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen beeinflussen ²⁰⁰. Wie stark dies der Fall ist, hängt vor allem davon ab, wie lang die Diskontierungsperiode ist und zu welchem Zeitpunkt der quantitative Schwerpunkt des Anfalls von Kosten und Nutzen erfolgt ⁴¹. Die Rangfolge unterschiedlicher medizinischer Interventionen, gemessen an den Kosten pro qualitätsbereinigtem Lebensjahr, kann sich daher durch die Anwendung unterschiedlicher Diskontierungsraten stark verändern. Geschlechtsspezifische, altersspezifische, schichtspezifische und berufsspezifische Zeitpräferenzraten sind für Diskontierungen von Kosten und Nutzen eines bestimmten Projektes kaum aggregierbar ¹⁴⁰. Diese Schwankungsbreite sollte daher mit Hilfe von Sensibilitätsanalysen berücksichtigt werden.

3.5.3. Sensitivitätsanalysen

Unter einer Sensitivitätsanalyse versteht man die Überprüfung von Studienergebnissen auf ihre Robustheit gegenüber Variationen einzelner Größen bzw. einer Gruppe einzelner Parameter. Ziel solcher Analysen ist es festzustellen, ob eine Alternative auch dann noch vorteilhaft ist, wenn bestimmte mit Unsicherheit behaftete Annahmen anders bewertet werden. Wenn sich die Veränderungen von Modellparametern stark auf die

Ergebnisse auswirken, wird auch die Bedeutung von weiterem Forschungsbedarf bzw. Evaluierungsbedarf einer bestimmten Alternative aufgezeigt. Im Bereich gesundheitsökonomischer Studien kommen in Abhängigkeit vom Studiengegenstand eine ganze Reihe von Parametern in Frage, die hinsichtlich ihrer Ergebnissensitivität überprüft werden können.

3.5.4. Standardisierung

Zur Beurteilung des heutigen Stellenwertes der Eigenbluttherapie werden viele unterschiedliche Studien herangezogen. Inwieweit diese Studien allerdings für eine Gesamtübersicht des Status Quo der Eigenbluttherapie herangezogen werden können, ist fraglich. Die für eine Gesamtübersicht bei einer Therapiebeurteilung zu fordernde Vergleichbarkeit verschiedener Studien ist aufgrund der angewandten Methodenvielfalt häufig nicht gegeben ¹³⁸. Besonders augenscheinlich wird dies, wenn Kosten pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr (QALY) berechnet werden. Durch die Wahl der Lebensqualitätsmessmethode, die Wahl eines bestimmten Prozentsatzes für die Diskontierung von Kosten und Nutzen einer Therapieform oder auch durch Einbeziehung bzw. Ausschluss einzelner Kosten- und Nutzenkomponenten können beispielsweise die Ergebnisse bei gleicher Datenausgangslage sehr unterschiedlich ausfallen. Erst nach Angleichung der genannten Parameter ist es möglich, einzelne Studien als Grundlage allokativer Entscheidungen heranzuziehen. Nicht immer ist den Publikationen gesundheitsökonomischer Studien die genaue Methodik zu entnehmen. Erste Voraussetzung für einen Vergleich der Resultate unterschiedlicher Studien ist jedoch die Offenlegung sämtlicher zu Grunde liegender und verwandter Methoden.

3.6. Möglichkeiten der Erfassung und Bewertung indirekter Kosten/Nutzeneffekte

Wenn eine Behandlung dazu beiträgt, die indirekten Kosten einer Krankheit zu senken oder gar ganz zu vermeiden, werden diese

Wirkungen indirekte Nutzen genannt ²¹⁰. Bei der Erfassung der indirekten Kosten der Eigenblutspende ergeben sich große Probleme, da sie nicht direkt monetär messbar sowie auf Märkten nicht handelbar sind und somit auch keinen Marktpreis haben. Gesunde Menschen können von Behandlungen oder der Vermeidung von Krankheiten indirekt profitieren, wenn durch das Wissen einer Therapie ihre Zukunftsangst gesenkt wird. Auch wenn die Quantifizierung derartiger Kosten und Nutzen mit großen methodischen Problemen verbunden ist, bedeutet dies nicht, dass sie bei Allokationsentscheidungen über gesundheitspolitische Leistungsprogramme vernachlässigt werden können. In der Gesundheitsökonomie wird seit einigen Jahren zunehmend eine Quantifizierung dieser eigentlich nicht messbaren Effekte angestrebt. Dazu werden sowohl wohlfahrtstheoretische Konzepte als auch Ansätze anderer wissenschaftlicher Disziplinen eingesetzt. Als Hilfsmittel zur Erfassung indirekter Effekte hat das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität große Bedeutung erlangt. Das Interesse an der Messung der Lebensqualität ist in den vergangenen Jahren stark angestiegen. Dies zeigt sich an der Zahl der Veröffentlichungen zu diesem Thema, an der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Messinstrumente und an der immer häufigeren Einbeziehung von Lebensqualitätsdaten in Evaluationsstudien ²⁵. Der Grund für dieses Interesse mag vor allem darin liegen, dass angesichts der immer noch steigenden Lebenserwartung auch die Zahl chronisch Kranker zunimmt. Vor allem bei schwer oder gar nicht heilbaren Krankheiten führen die traditionellen Methoden der ökonomischen Therapieevaluation zu unbefriedigenden Ergebnissen, da durch die medizinischen Maßnahmen meist weder die Arbeitsfähigkeit wiederhergestellt noch die Mortalität nachhaltig beeinflusst werden.

Zur Beurteilung ärztlicher und pflegerischer Bemühungen sind Mortalität und Morbidität bislang die gebräuchlichsten Maßzahlen. Es ist allerdings zweifelhaft, ob dies die adäquaten Maßzahlen für die Darstellung des Gesundheitszustandes von Patienten oder der Gesamtbevölkerung sind. Da viele medizinische Innovationen heute ausschließlich zu einer Steigerung des Wohlbefindens der Patienten führen, ohne deren Krankheiten ganz heilen zu können, sind zunehmend auch Mediziner daran interessiert, das Ergebnis ihrer Arbeit messbar zu machen. Selbst

wenn es dabei nur um ganz spezielle Ausprägungen von Lebensqualität geht, sind hierzu Lebensqualitätsmessinstrumente unverzichtbar.

3.6.1. *Willingness-to-pay-Ansatz*

Zur Messung der Lebensqualität bei der Eigenblutspende ist ein wohlfahrtstheoretisches Verfahren, die Willingness-to-pay Methode, gut anzuwenden.

Im Folgenden wird diese Methode beschrieben:

Beim **Willingness-to-pay-Ansatz** wird durch direkte Befragung oder durch indirekte Messmethoden die maximale Zahlungsbereitschaft eines Individuums für das Abwenden oder die Reduktion gesundheitlicher Risiken ermittelt ⁴. Diese Methode wird häufig als Alternative zum Humankapitalansatz genannt, da sie auch bei Personen, die nicht im Erwerbsleben stehen wie Rentner, Arbeitslose und Hausfrauen (bzw. -männer) eine monetäre Bewertung der Kosten und Nutzenwirkungen einzelner Maßnahmen ermöglicht ²¹¹.

Zur direkten Messung des Willingness-to-pay (WTP) werden den Probanden bestimmte Szenarien vorgelegt, bei denen zunächst ein bestimmter Gesundheitszustand beschrieben wird. Anschließend soll der Befragte einen Geldbetrag angeben, den er maximal bereit wäre zu bezahlen, um diese hypothetische Situation durch bestimmte Maßnahmen zu verändern oder zumindest nicht zu verschlechtern. Neben solchen offenen Fragestellungen nach der Zahlungsbereitschaft kommen auch sogenannte Auktionsverfahren (bidding game) in Frage, bei denen die Probanden befragt werden, ob für die Veränderung der beschriebenen Gesundheitssituation die Zahlung eines bestimmten Geldbetrages akzeptabel sei. Diese Ja/Nein-Entscheidung wird mit verschiedenen Geldbeträgen solange durchgeführt, bis die maximale Zahlungsbereitschaft des Befragten erreicht ist.

Der größte *Vorteil* des WTP ist, dass er theoretisch sämtliche denkbare Nutzen einer Maßnahme in monetäre Einheiten überführen kann. Dazu wird der Betrag WTP, den der Proband gerade noch maximal bereit ist als Versicherungsprämie für die entsprechende Behandlung zu zahlen,

ermittelt und dieser Betrag als seine reale maximale Zahlungsbereitschaft interpretiert. Somit sind auch indirekte Effekte wie das physische und emotionale Unwohlsein des Patienten in Geldeinheiten bewertbar, indem sie mit dem Betrag angesetzt werden, den die potenziellen Patienten zu ihrer Vermeidung bzw. Behandlung bereit wären als Versicherungsprämie zu zahlen.

Allerdings ist der Willingness-to-pay-Ansatz auch mit einer Reihe von *Nachteilen* verbunden. Dazu gehört, dass das Verfahren zumindest beim Auktionsverfahren (bidding game) nur mit geschulten Interviewern durchgeführt werden kann, was die Durchführung vergleichsweise kostenintensiv macht. Außerdem werden eine Reihe möglicher Verzerrungen genannt, die beim WTP nicht auszuschließen sind: Um zum Beispiel eigene Interessen zu verfolgen, könnte der Proband höhere oder niedrigere Werte angeben als es seiner eigentlichen Zahlungsbereitschaft entspricht (*strategischer Bias*). Durch die Art der Fragestellung könnte ein Patient z.B. höhere Zahlungen für die von ihm benötigten Gesundheitsleistungen befürchten. Möglich ist auch, dass der Proband Antworten gibt, von denen er meint, dass der Interviewer diese zu hören wünscht (*Interviewer – Bias*). Dies gilt vor allem für weniger willensstarke Befragte, die auch sonst ihre Meinung eher nach der vorherrschenden Stimmung ausrichten. Der Interviewer kann unbewusst beim bidding game schon durch die Auswahl des Ausgangspunktes Einfluss auf das Antwortverhalten des Probanden nehmen und ihn auf eine bestimmte Größenordnung seiner Zahlungsbereitschaft festlegen (*range bias*). Ein weiteres Problem der WTP Methode ist, dass die meisten Menschen nicht an den Umgang mit Wahrscheinlichkeiten bzw. Risiken gewöhnt sind und daher die Minderung der Wahrscheinlichkeit für eine bestimmte Erkrankung kaum angemessen mit einem Geldbetrag belegen können. Weiterhin ist der Einfluss des Einkommens der Beantworter auf ihre individuelle Zahlungsbereitschaft ein nicht zu unterschätzendes Problem⁷⁰. Insgesamt kann festgestellt werden, dass die direkte Messung der Zahlungsbereitschaft mittels Befragung mit der Gefahr einer ganzen Reihe möglicher Bias verbunden ist, die das Ergebnis verfälschen können. Indirekte Messmethoden gehen von der Annahme perfekt informierter

Marktteilnehmer mit ähnlicher Risikoneigung aus, wobei beide Annahmen der Realität nur schwer standhalten.

3.6.2. *Kontingente Wertermittlung*

Die Methode, mit der bei der Willingness-to-pay-Ansatz (WTP) die Daten evaluiert werden, nennt sich „kontingente Wertermittlung“. Die **kontingente Wertermittlung** versucht durch eine hypothetische Situationsdarstellung die Zahlungsbereitschaft (WTP) für ein bestimmtes Gut zu ermitteln ¹³³.

Diese Methode hat sich anhand verschiedener Evaluierungen als die geeignetste Methode zur Untersuchung von Einstellungen der Patienten herausgestellt ⁷⁵. In kontingenten Wertermittlungen werden die Beteiligten einer gut umschriebenen aber hypothetischen Situation gegenübergestellt. Jedes Individuum wird dahingehend befragt, ob und wieviel es für ein sogenanntes „indirektes“ Gut (siehe Seite 42) bezahlen würde. Bei dieser Aufgabe wird vom Befragten klar zwischen Risiken und Nutzen eines Tatbestandes unterschieden. Diese Aussagen lassen dann eine Einschätzung zur Bereitschaft, für ein medizinisches „Gut“ zu bezahlen, zu ¹³⁴. Aufgrund der hypothetischen Annahme bzw. der hypothetischen Studiensituation ist es von größter Wichtigkeit, die Ergebnisse dieser Art von Studien mit Vorsicht zu interpretieren ⁵⁹.

Als Beispiel für eine Studienmethodik des Willingness-to-pay-Ansatzes folgt die Darstellung der Untersuchungsmethode einer Studie der Harvard Medical School von 1997, bei der die Bereitschaft von Eigenblutspendern für die Eigenblutspende selbst zu zahlen, untersucht wurde ¹¹⁶.

Um den monetären Wert der Eigenblutspende für die untersuchten Personen ermitteln zu können, wurde folgende Frage gestellt:

Die Versicherung kommt für die meisten bei einer Eigenblutspende entstandenen Kosten auf. In Zukunft wird es so sein, dass das Krankenhaus für Patienten, die Eigenblut spenden möchten, eine Gebühr erheben wird. Würden Sie sich für die Abnahme von Eigenblut und

dessen Aufbewahrung für die bevorstehende Operation entscheiden, wenn dieser Prozess Ihnen persönlich mit\$ in Rechnung gestellt würde?

- a) Ja
- b) Nein

Im weiteren Teil des Fragebogens werden die vom Patienten wahrgenommenen Wahrscheinlichkeiten für das Notwendigsein einer perioperativen Fremdbluttransfusion sowie für infektiöse Risiken und Komplikationen durch eine Fremdbluttransfusion mit Hilfe der „Likert-Skala“ abgefragt. Dabei können die Patienten das subjektive Risiko perioperativ eine Fremdbluttransfusion zu erhalten, durch Ankreuzen einer ihnen vorgegebenen Wahrscheinlichkeit angeben. Es wurden sieben Alternativen angegeben:

- sehr unwahrscheinlich
- unwahrscheinlich
- möglich
- durchaus möglich
- wahrscheinlich
- sehr wahrscheinlich
- fast sicher

Die aktuellen offiziellen Übertragungswahrscheinlichkeiten für Infektionskrankheiten und die Risiken für Transfusionszwischenfälle wurden anschließend im Fragebogen angegeben.

Um die Angst eine Fremdbluttransfusion zu erhalten eruieren zu können, wurde anhand einer Fünf-Punkte-Likert-Skala gefragt:

Wieviel Angst haben Sie, das Sie Blut eines anderen Menschen transfundiert bekommen ?

- absolut keine Angst
- ein bisschen Angst
- ängstlich
- sehr ängstlich

- so ängstlich, dass ich alles tun würde, um dies zu vermeiden oder sogar die Operation absagen würde.

Ein wesentlicher Kritikpunkt dieser Willingness-to-pay-Studie ist der bisher fehlende Umgang der Befragten mit Risikorechnungen und Zahlen. Die enorme Angst der Patienten vor der Übertragung von Infektionskrankheiten und vor Transfusionszwischenfällen wurde von Kritikern dieser Studienform als Ausschlusskriterium für eine rationale Bewertung der Zahlungswilligkeit der Patienten gesehen. Des weiteren werden die oben beschriebenen Bias (strategische-, Interviewer- und range Bias) als Problempunkte bei der Auswertung der Aussagen dieser Studienform angegeben.

3.6.3. Einfluss von Risikoinformation auf die Zahlungsbereitschaft von Eigenblutspendern

Um den Einfluss von Risikoinformationen auf die Zahlungsbereitschaft von Eigenblutspendern zu ermitteln, wird im Folgenden die Methodik einer 1998 erschienenen Studie vorgestellt ¹¹⁷. Man stellte fest, dass die bezüglich der Risikowahrscheinlichkeiten uninformierten Patienten eine recht große Verteilungskurve bei der Risikobeurteilung der Transfusionsrisiken hatten. Dementsprechend weitläufig waren die Unterschiede bei der Zahlungsbereitschaft für die Eigenblutspende. Um zu sehen, ob die über die tatsächlichen Transfusionsrisiken informierten Patienten auch noch bereit sind für die Eigenblutspende zu zahlen, wurde folgende Studienmethodik vorgenommen.

Zwei Versionen von Fragebögen wurden entwickelt. Jeweils einer davon wurde den in zwei randomisierte Gruppen aufgeteilten Patienten gegeben. Insgesamt wurden 412 Patienten untersucht.

Der eine Fragebogen stellte Fragen zur Zahlungsbereitschaft für die Eigenblutspende, bei denen den Patienten keine Informationen zu den Risiken der Fremdbluttransfusion gegeben wurden. Die Antworten basierten also auf dem individuellen Wissen der Befragten.

Der andere Fragebogen konfrontierte die Patienten zusätzlich mit den aktuellen Risiken einer Fremdbluttransfusion. Um sicher zu gehen, dass die Risiken von den Patienten richtig eingeschätzt wurden, stellte man sie in Relation zu nachvollziehbaren Risiken (z.B. Risiko von Autounfällen (1:6000), Flugzeugunglücken (1:250.000) und das Risiko von einer Straßenlampe verletzt zu werden (1:3,4 Millionen)).

Zusätzlich wurden alle Patienten bei beiden Fragebögen bezüglich ihrer subjektiven Einschätzung, eine Bluttransfusion bei der ihnen bevorstehenden Operation zu erhalten, befragt. Bei dieser Frage gab es sieben Antwortoptionen, die sich von „sehr unwahrscheinlich“ bis „absolut sicher“ verteilten.

Als drittes wurden die Patienten beider Studiengruppen bezüglich ihrer Angst vor einer Fremdbluttransfusion befragt. Bei den Antwortoptionen gab es zehn Abstufungen: von „keine Angst“ bis „extrem ängstlich“.

Auch demografische Faktoren wie Alter, Geschlecht, Bildungsstand und persönliches Einkommen wurden erfasst.

3.6.4. Analyse der Motivation von Eigenblutspendern

Der indirekte Faktor bei der Eigenblutspende wird durch die Motivation der Patienten bestimmt. Diese wird von dem Informationsstand der Patienten und deren Vermögen, medizinische Zusammenhänge zu erfassen, direkt beeinflusst. Bei der Literaturanalyse ließen sich zu diesem Thema leider nur wenige und auch nur amerikanische Untersuchungen auffinden^{35, 137}: Bei den gefundenen Untersuchungen handelte es sich um Befragungen der Patienten mittels Fragebögen zum Hintergrundwissen über die Eigenblutspende. Des weiteren wurde die Motivation der Patienten zur Eigenblutspende abgefragt. Dabei wurden auch demografische Komponenten der Patienten wie Alter, Geschlecht, Einkommen, Bildungsgrad und vorherige Erfahrungen mit dem Eigenblutverfahren analysiert. Als Beispiel für solch einen Fragebogen, der die Motivation und das Risiko/Nutzen-Wissen abfragt, wird der Fragebogen von Domen et al. im Folgenden aufgeführt:

Abbildung 7: Fragebogen zur Motivationserfassung von
Eigenblutspendern

1. Was ist für Sie der ausschlaggebende Grund, bei der bevorstehenden Operation Eigenblut zu spenden (nur eine Antwort möglich)?

- a) Auf Empfehlung des behandelnden Arztes
- b) Aufgrund der Angst, eine Infektion durch das Blut eines anderen zu bekommen.
- c) Der behandelnde Arzt hat mir von sich aus alle Zusammenhänge, die zu einer Fremdbluttransfusion während meines Krankenhausaufenthaltes führen können, erklärt, und deswegen habe ich mich zur Eigenblutspende entschieden.
- d) Ich selbst habe die Initiative übernommen und habe mich bei meinem behandelnden Arzt bezüglich des Risikos zur Fremdbluttransfusion erkundigt. Daraufhin habe ich mich entschlossen, Eigenblut zu spenden.
- e) Andere Gründe

2. Fühlen Sie sich bezüglich des Risikos einer Fremdbluttransfusion bei der Ihnen bevorstehenden Operation und der Erläuterung der Möglichkeiten diese zu umgehen durch Ihren behandelnden Arzt gut beraten?

- a) Ja
- b) Nein

3. Wenn das Risiko einer Infektion mit dem HI Virus durch eine Bluttransfusion Null wäre, würden Sie trotzdem von der Möglichkeit zur Eigenblutspende bei der bevorstehenden Operation Gebrauch machen?

- a) Ja
- b) Nein

4. Ist dies Ihre erste Erfahrung mit der Eigenblutspende?

- a) Ja
- b) Nein

Wenn ja, wären Sie zukünftig bereit, als regulärer Blutspender freiwillig Blut zu spenden, um anderen damit zu helfen?

- a) Ja
- b) Nein

5. Was ist Ihr Eindruck oder Ihr Gefühl, wenn Sie über die Sicherheit des nationalen Blutpools nachdenken?

- a) sehr sicher
- b) vielleicht sicher bzw. höchstwahrscheinlich sicher, aber ich bin verunsichert
- c) ich bin bezüglich der Sicherheit des nationalen Blutpools sehr verunsichert
- d) Ich kann die offiziellen Stellungnahmen der Verantwortlichen bezüglich der Sicherheit des nationalen Blutpools nicht nachvollziehen
- e) andere

3.7. Theorie und Methodik der Gewinnschwellenanalyse (Break-Even-Analyse)

Den Entscheidungsträger des Krankenhauses interessiert das Ergebnis eines Kostenvergleichs zwischen Bezugskosten für Fremdblut und den Herstellungskosten für die Gewinnung von Eigenblut und Plasma. Im Folgenden wird die Gewinnschwellenanalyse als Mittel zur Evaluation dargestellt.

3.7.1. Theoretische Grundlagen

Das Prinzip nachfrage- und beschäftigungsorientierter Preisbestimmung entspricht mehr dem Wesen marktwirtschaftlicher Preispolitik als das Kostenprinzip. Es kann im Wege einer retrograden und einer progressiven Kalkulation verwirklicht werden ¹⁶⁰.

Bei **retrograder** Kalkulation wird gefragt, welcher Preis vom Markt akzeptiert wird. Von diesem Preis werden dann stufenweise die variablen Kosten dieses Produktes abgezogen, bis man zur Deckungsspanne als Differenz des Preises und aller variablen Kosten kommt. Ist die Deckungsspanne positiv, so liegt der erzielbare Marktpreis über der kurzfristigen Preisuntergrenze. Die Differenz zwischen beiden deutet auf potenzielle Preissenkungsspielräume zur Belebung der Nachfrage hin.

Bei **progressiver** Kalkulation wird umgekehrt vorgegangen, indem zuerst die variablen (Grenz-)Kosten eines Produkts oder Auftrages ermittelt werden. Auf diese wird ein nachfrageabhängiger (Bruttogewinn-) Zuschlag erhoben, der als Gewinn- und Fixkostendeckungsbeitrag zu verstehen ist. Werden von dem so bestimmten Bruttopreis die Erlösschmälerungen abgezogen, ergibt sich der Nettopreis.

Das Zentralproblem der nachfrage- und beschäftigungsorientierten Preisbestimmung besteht darin, den Bruttogewinnzuschlag (bei progressiver Kalkulation) bzw. die noch akzeptable Deckungsspanne (bei retrograder Kalkulation) zu bestimmen. Abgesehen von Einflussgrößen wie z.B. spezielle preispolitische Strategien, sind für beide Verfahren gleichermaßen der erstrebte Gewinn in der Planungsperiode, die Beschäftigungslage sowie die Höhe der fixen Kosten von Bedeutung.

Ein außerordentlich geeignetes Instrument zur konkret rechnerischen Darstellung der Zusammenhänge zwischen den genannten Größen ist die Gewinnschwellenanalyse (Break-Even-Analyse) (siehe Abbildung 8):

Die Gewinnschwellenanalyse geht in der Regel von beschäftigungsabhängigen linearen Gesamtkosten- und Umsatzertragskurven aus und verbindet beide in folgender Grundgleichung ¹⁶⁰:

Periodenerfolg (G) = Periodenumsatz (U) – Periodenkosten (K)

Unter den Voraussetzungen eines Einproduktunternehmens kann die Gleichung auch folgendermaßen geschrieben werden:

$$\boxed{G = p \times M - k_v \times M - K_f}$$

Dabei ist p der Preis, M die Absatzmenge, die als Maßstab der Beschäftigung gilt. Schließlich sind k_v die proportionalen Kosten pro

Stück (Grenzkosten) und K_f die Fixkosten. Durch Zusammenfassung kann man folgende Gleichung formen:

$$G = M (p - k_v) - K_f$$

Da der Klammerausdruck der Deckungsspanne d entspricht, ist der Periodenerfolg der Formel entsprechend also eine Funktion der Beschäftigung, der Deckungsspanne und der Fixkosten; bzw. die notwendige Deckungsspanne respektive der Bruttogewinnzuschlag ist vom erstrebten Gewinn, der Beschäftigungslage und von den Fixkosten abhängig.

3.7.2. Methodik der von uns vorgenommenen Break-Even-Point-Analyse

Die hier im Folgenden von uns dargestellten Ergebnisse der Break-Even-Point-Analyse („Gewinnschwellenanalyse“) basierten auf den Daten von 145 Patienten, welche sich im Jahre 1998 im Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München Primäroperationen am Hüftgelenk unterzogen. Der Einsatz der präoperativen Eigenblutspende (mit Hämo-separation in ein autologes Erythrozytenkonzentrat und eine autologe Frischplasmaeinheit) wurde dem Einsatz der Fremdbluttransfusion gegenübergestellt.

Die Bestimmung der fixen und variablen Kosten basiert auf den Datenerhebungen der Controllingabteilung des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München. Der pro Einzelmaßnahme aufzubringende Zeitaufwand entstammt eigenen Zeiterhebungen (siehe 4.3.4. Prozessanalyse bezüglich Zeit, Materialverbrauch und -benutzung Seite 91.) Die Zeiten werden in Vollarbeitsstellen für ärztliches und pflegerisches Personal mit einer Wochenarbeitszeit von 38,5 Stunden umgerechnet. Das zu Grunde gelegte Gehalt basiert auf den Prämissen: 30 Jahre, verheiratet, zwei Kinder. Für die Sachkosten der verfahrensspezifischen autologen Verbrauchsmaterialien sowie für die homologen Blutprodukte werden die Einkaufspreise der Klinik zu Grunde gelegt. Bei den homologen Blutprodukten kommt noch die klinikinterne differenzierte Blutgruppenbestimmung des Spendepräparates hinzu.

Bei den Investitionen werden für die Berechnung der Annuitäten eine mittlere Nutzungsdauer von zehn Jahren und ein Zinssatz von 7% angesetzt. Die Instandhaltungskosten werden mit 3,5% pro Jahr der entsprechenden Anschaffungskosten veranschlagt. Die Berechnung der Gemeinkosten erfolgt mittels eines globalen Ansatzes von Raumkosten je qm Nutzfläche (400 qm à 14 €). Die Kosten für die medikamentöse Notfallbehandlung in der Eigenblutbank werden gleichmäßig auf alle autologen Produkte verteilt.

Aus den Vollkosten der autologen Transfusionsverfahren sowie der jeweiligen Anzahl werden die Kosten pro autologer Einzelmaßnahme berechnet. Die Herstellungskosten werden den Vollkosten entsprechender homologer Produkte gegenübergestellt. Daraus wird der Break-Even-Point errechnet ¹⁶⁰. Der Break-Even-Point gibt die Anzahl autologer sowie homologer Produkte an, bei denen Kostenneutralität erreicht wird. Er geht von einem linearen Zusammenhang zwischen Kosten und Umsatz aus, das heißt von hergestellten autologen sowie erworbenen homologen Produkten und resultierenden Kosten. Er errechnet sich aus dem Schnittpunkt der Geraden für die (mengenabhängige) lineare Kostenentwicklung bei ausschließlicher Einsatz homologer Produkte mit der Geraden, welche für das entsprechende autologe Verfahren bei bestehenden Fixkosten durch den zusätzlichen linearen Anstieg der (mengenabhängigen) variablen Kosten resultiert ¹⁶⁰. Vor Erreichen des Break-Even-Point befindet man sich in der sogenannten „Verlustzone“ (die autologen Produkte sind teurer als die homologen), jenseits des Break-Even-Point in der „Gewinnzone“ (die autologen Produkte sind billiger als die homologen).

Die Effektivität der Eigenblutspende wird von uns durch die Berechnung der Zunahme der Erythrozytenmasse bestimmt. Dabei wird eine Formel zur Blutvolumenverlustberechnung von Mercuriali und Ingelleri in einer Abwandlung von Nadler benutzt ¹³⁰ (siehe Anhang 3: Blutverlustberechnungen und Nettogewinn an Erythrozyten bei Eigenblutspende, Seite 172). In dieser Berechnung ergab sich für eine Eigenblutspende ein Nettozugewinn an Erythrozyten von 75 ± 105

(Mittelwert und Standardabweichung). Dieser Wert deckt sich mit den in der Literatur genannten Werten ¹⁷⁷. Das Erythrozytenvolumen eines homologen Erythrozytenkonzentrates wird mit 190 ml angesetzt ¹²³.

Bei der Berechnung der Kosteneffizienz (Äquivalenz – Stückkosten) von autologen versus homologen Erythrozytenkonzentraten liegen jeweils identische Erythrozytenvolumina zu Grunde. Des Weiteren erfolgt die Berechnung für die autologen Produkte auf der Basis sich sowohl (mengenabhängig) linear verändernder *fixer und variabler* Kosten als auch lediglich sich (mengenabhängig) linear ändernder *variabler* Kosten (bei unveränderten *fixen* Kosten. Daraus ergeben sich für die Äquivalenzkosten eines autologen Erythrozytenkonzentrates die jeweils möglichen Kostenober- und -untergrenzen.

3.8. Ansätze zur Bewältigung der Unsicherheit bei Wirtschaftlichkeitsrechnungen (Entscheidungsbaumanalyse)

3.8.1. Theoretische Grundlagen

Die Inputgrößen der Wirtschaftlichkeitsrechnung lassen sich in der Regel nicht mit aller Sicherheit vorhersagen. Für sie sowie für das Ergebnis der Wirtschaftlichkeitsrechnung liegen in diesen Fällen sogenannte mehrwertige Erwartungen vor. Damit verbunden ist die Gefahr von Fehlentscheidungen, und hieraus resultieren auch die spezifischen Investitionsrisiken.

Aufgabe der Wirtschaftlichkeitsrechnung muss es deshalb sein, den Unsicherheitsspielraum auszuloten und damit entweder eine verbesserte Grundlage für die Beurteilung von Investitionsrisiken bei Unsicherheit zu liefern oder sogar weitergehend unter Einbeziehung der Risikopräferenzen der verantwortlichen Entscheidungsträger die optimalen Investitionsalternativen zu bestimmen ¹⁶⁰.

Die wichtigsten Verfahren und theoretischen Ansätze zur Bewältigung des Unsicherheitsproblems bei Investitionsentscheidungen sind:

- a) traditionelle Ansätze
 - Korrekturverfahren
 - Sensitivitätsanalyse

- b) entscheidungstheoretische Ansätze
 - Entscheidungsregeln bei Ungewissheit
 - Risikoanalyse
 - Entscheidungsbaumanalyse

- c) kapitalmarkttheoretische Ansätze
 - Portfolio-Theorie
 - Capital Asset Pricing Modell

Bei der Modellierung bzw. der Analyse des Entscheidungsproblems werden zwei Verfahren unterschieden, das Entscheidungsbaumverfahren und das Markov-Modell. Das Entscheidungsbaumverfahren ist bei einfacheren Entscheidungssituationen anzuwenden, die einen meist kurzen Zeithorizont besitzen, in dem alle handlungs- und strategiebedingten Ereignisse eintreten. Demgegenüber werden Markov-Modelle vorwiegend bei komplexeren Problemen mit längerem Zeithorizont eingesetzt.

Für die dieser Arbeit zu Grunde liegende Problematik ist die Entscheidungsbaumanalyse die geeignete Methode, um einen Ansatz zur Bewältigung des Unsicherheitsproblems zu erhalten:

Die Entscheidungsbaumanalyse (-technik) erlangt Bedeutung, wenn mehrstufige Investitionsentscheidungen von großem Gewicht getroffen werden müssen. Mehrstufige Entscheidungen sind dabei dadurch charakterisiert, dass Entscheidungen zeitlich gestaffelt nacheinander gefällt werden müssen, wobei die Folgeentscheidungen die Vorteilhaftigkeit der ursprünglichen Entscheidung beeinflussen ¹⁶⁰. Die Entscheidungsanalyse ist ein systematischer, expliziter und quantitativer Ansatz zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit ²⁰².

Mit Hilfe eines Entscheidungsbaumes lassen sich Investitionsketten grafisch darstellen und auch optimieren. Dabei besteht die Aufgabe darin, den optimalen Weg durch den Entscheidungsbaum zu finden, d.h. den Weg zu identifizieren, bei dessen Verfolgung der Erwartungswert der Zielgröße maximiert wird. Dieses Muster ist dann das Grundschema jeglicher Entscheidungsanalyse. Viele Entscheidungsprobleme unter Unsicherheit lassen sich so strukturieren oder in Teilprobleme zerlegen, dass sich die Frage stellt, ob eine bestimmte Aktion durchgeführt oder unterlassen werden soll oder ob zunächst noch weitere Informationen eingeholt werden müssen, um die Unsicherheit zu reduzieren. Das Ziel der Entscheidungsanalyse ist die Auswahl einer Handlungsstrategie nach Gewichtung der medizinischen Nutzen, Risiken und gegebenenfalls Kosten der verschiedenen Handlungsalternativen ²⁰⁹.

In der Realität scheitert die Entscheidungsbaumanalyse häufig vor allem an der Schwierigkeit, die der Optimierung zu Grunde liegenden Daten (insbesondere die möglichen Konstellationen mit ihren Wahrscheinlichkeiten) zu quantifizieren. Zusätzlich muss bedacht werden, dass die Wahrscheinlichkeiten selbst unsichere Größen sind und dass das Modell auf eine Veränderung der Wahrscheinlichkeit allgemein sehr sensibel reagiert. Insofern liegt der praktische Wert des Verfahrens wohl primär in dem Zwang, mehrstufige Entscheidungsprobleme sorgfältig zu durchdenken sowie die Entscheidungsalternativen und die Eintrittswahrscheinlichkeiten für die möglichen Entscheidungskonsequenzen so weit wie möglich zu quantifizieren ¹⁸⁶.

3.8.2. Rahmenbedingungen und Schritte der Entscheidungsanalyse

Zur Durchführung einer Entscheidungsanalyse sind die Rahmenbedingungen und Prämissen zu definieren, unter denen das Entscheidungsproblem analysiert werden soll. In dieser Arbeit soll nach einem Zwölf-Punkte-Programm nach Siebert ¹⁷⁴ und Mitarbeitern vorgegangen werden.

1. Spezifizieren und genaue Analyse des Entscheidungsproblems.

Es ist festzulegen, welche Alternativen für welche Population auf Effektivität beziehungsweise Kosten-Effektivität zu überprüfen sind.

2. Auswahl der Perspektive

Die Auswahl der Perspektive hängt von der Fragestellung ab. Leistungsempfänger, -erbringer, Gesundheitsbehörden, Arbeitgeber und Kostenträger sind nur einige Beispiele von möglichen Perspektiven eines Entscheidungsproblems.

3. Zeitspanne der Betrachtung und Analyse

Bei der Bearbeitung der Entscheidungsanalyse ist eine Zeitspanne eindeutig festzulegen. Die Wichtigkeit einer solchen Bestimmung ergibt sich aus den medizinischen Besonderheiten bestimmter Erkrankungen oder Therapieformen, die durch zum Beispiel Spätrezidive oder Langzeitkomplikationen medizinische und ökonomische Konsequenzen haben, die die Gesamtbetrachtung erheblich verändern können.

4. Identifikation der medizinischen Handlungsalternativen

Es sind alle relevanten Handlungsalternativen zu berücksichtigen. Auch die Möglichkeit sinnvoller Kombinationen von zum Beispiel präventiven, diagnostischen und therapeutischen Verfahren sind zu beachten.

5. Darstellung der möglichen klinischen Konsequenzen

Alle möglichen Gesundheitszustände sind festzulegen. Die Definition eines Gesundheitszustandes geht dabei davon aus, dass dieser sich bezüglich Mortalitätsraten, Morbiditätsraten, Risikoraten, Lebensqualität und Kosten unterscheidet, je nachdem welche Parameter in der Entscheidungsanalyse berücksichtigt werden sollen. Gesundheitszustände sollen sich gegenseitig ausschließen und bezüglich der Fragestellung erschöpfend sein.

6. Grafische Darstellung des Ereignisablaufs

Der Ereignisablauf erfolgt schematisch. Ein Beispiel dafür ist das Entscheidungsbaumdiagramm. Dieses Diagramm soll für jede der zu evaluierenden Handlungsalternativen alle möglichen Verläufe in Form von Verzweigungen abbilden. Ein durchgehender Pfad vom linken Ende (Stamm) bis nach rechts (Blatt) wird als Ereignispfad bezeichnet. Jeder Ereignispfad mündet in einen bestimmten Gesundheitszustand (siehe Abbildung 10).

7. Ermittlung der Ereigniswahrscheinlichkeiten

Bei den Verzweigungen eines Entscheidungsbaumes treten die folgenden Ereignisse mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit ein. Diese werden in das Diagramm eingetragen.

8. Bewertung der Konsequenzen unter medizinischen und ökonomischen Gesichtspunkten

Jeder Ereignispfad mündet wie oben beschrieben in einen bestimmten Gesundheitszustand beziehungsweise einer Maßzahl, welche die medizinischen Konsequenzen repräsentiert. Für die adäquate Bewertung der einzelnen Konsequenzen ist eine geeignete Maßzahl auszuwählen.

9. Festhalten und explizite Formulierung der Annahmen

Die zu den jeweiligen Aufzweigungen des Entscheidungsbaumes geführten Entscheidungen sind klar zu formulieren. Des weiteren sind alle Annahmen, die bei der Erstellung eines Ereignisbaumes und bei der Belegung mit Wahrscheinlichkeiten und Gesundheitszuständen gemacht worden sind, explizit zu formulieren. Dadurch sollen die Bedingungen, die zu einer bestimmten Interpretation führen, klar nachvollziehbar werden.

10. Berechnung von Erwartungswerten

Es werden zur Darstellung der zu erwartenden Ergebnisse folgende Methoden verwendet.

Ausmitteln: Für die jeweilige Strategie wird der mit den Pfadwahrscheinlichkeiten gewichtete Mittelwert der diskontierten Ergebnisparameter berechnet.

Zurückfalten: Die unterlegenen Strategien aus dem Entscheidungsbaum werden eliminiert. Aus dem Vergleich der Erwartungswerte zweier Strategien lassen sich dann medizinische Effekte, Kosten und die Relation zwischen den beiden Strategien berechnen.

11. Sensitivitätsanalysen

Um die Stabilität der Ergebnisse zu prüfen, werden Annahmen systematisch verändert und die Auswirkung dieser Veränderung auf das Ergebnis der Entscheidungsanalyse betrachtet. Sensitivitätsanalysen sind mathematische Verfahren, welche die Auswirkungen von Modellannahmen und deren Veränderungen auf den Entscheidungsausgang untersuchen. Die Variation von Ereigniswahrscheinlichkeiten in Entscheidungsbäumen stellt die häufigste Anwendung von Sensitivitätsanalysen dar. Diese Parameter sind oft mit einem gewissen Grad an Unsicherheit behaftet, da sie aus klinischen oder epidemiologischen Studien statistisch geschätzt werden. Daraus folgt, dass Sensitivitätsanalysen häufig über die Spannweite von angenommenen minimalen und maximalen Werten durchgeführt werden (z.B. über den Bereich eines 95% Konfidenzintervalles).

12. Ergebnisinterpretation

Anhand der in Punkt 9 getroffenen Annahmen und nach der Beurteilung der Datenqualität sind die Ergebnisse für die medizinisch-ökonomische Problematik zu bewerten. Die in der Sensitivitätsanalyse ermittelten Unsicherheiten beziehungsweise Verzerrungen bei den statistischen Parameterschätzungen sind bei der Beurteilung des Ergebnisses mit einzubeziehen.

3.9. Methodik der durchgeführten Prozesskostenanalyse der Eigenblutspende

Grundlage der in dieser Arbeit vorgenommenen Untersuchung war die Vorgehensweise der Eigenblutspendeambulanz des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München. Das methodische Vorgehen der Organisationseinheit „Eigenblutambulanz“ orientiert sich an den aktuellen aus dem Transfusionsgesetz hervorgehenden Anforderungen an die Durchführung der Eigenblutspende. Die Prozesskostenanalyse (siehe Seite 87) wird in dieser Arbeit einerseits als eigenständiger Teil gesehen, andererseits bildet sie aber auch eine Grundlage zur Gewinnschwellenanalyse der Eigenblutspende.

Jeder einzelne Schritt im Rahmen der Eigenblutspende wurde für jede beteiligte Person (Arzt, medizinisch technische Assistentin, Laborassistentin, Raumpflegerin) getrennt dokumentiert. Dazu wurden die mittels Stoppuhr gemessenen Werte von 20 Eigenblutabnahmen gemittelt. Die Zeitaufnahmen fanden an fünf verschiedenen Tagen statt. Die Eigenblutabnahmen wurden von drei verschiedenen Ärzten jeweils an unterschiedlichen Tagen durchgeführt. Die medizinisch technische Assistenz lag bei einer Person. Die Geräte zur Abnahme und Verarbeitung des Blutes werden in der Analyse gesondert aufgeführt und unter speziellen Aspekten, wie z.B. Anschaffungspreis, Wartungskosten und Verschleiß, untersucht.

Die Bestandteile der Prozesskostenanalyse werden im Folgenden aufgeführt:

1. Analyse von Haupt- und Subprozessen bei der Herstellung
2. Analyse der Ressourcenbindung bzw. des Ressourcenverbrauchs
3. Analyse der Personal- und Sachkosten

Nachstehend werden die einzelnen Vorgänge, die bei der Prozesskostenanalyse der Eigenblutspende untersucht wurden, beschrieben:

3.9.1. Analyse der Voruntersuchung zur Eigenblutspende

Sie umfasst die Vorbereitung der Räumlichkeiten und Arbeitsunterlagen, die Begrüßung, Aufklärung, eingehende Untersuchung und bequeme

Lagerung des Patienten auf speziellen Abnahmestühlen (mit Schocklagerungsfunktion). Desweiteren gehören zur Vorbereitung das Legen eines intravenösen Zugangs, Messung von Puls und Blutdruck, die Abnahme eines Blutbild-Röhrchens, die langsame Infusion von Ringerlösung (zum Offenhalten des Zugangs) sowie das Bereitstellen von Notfallmedikationen. Zusätzlich werden umfassende Patientendaten erfasst, das zuvor abgenommene Blutröhrchen wird ins Labor transportiert und anschließend werden die dort gemessenen Ergebnisse interpretiert.

Erst wenn die vom Labor ermittelten Parameter (insbesondere die Entzündungsparameter) innerhalb der vorgeschriebenen Messwerte liegen, wird die eigentliche Blutabnahme eingeleitet.

3.9.2. Analyse des Blutabnahmevorgangs

Ein zweiter, großvolumiger Zugang zur Blutabnahme wird gelegt. Es findet eine ständige ärztliche Überwachung des Patienten statt. Die Durchmischung des Blutes mit in den Blutbeuteln enthaltenden Blutstabilisatoren mittels eines Blutwaagenschüttlers wird ebenso ärztlich überwacht. Desweiteren erfolgt Volumensubstitution durch die noch anhängende Ringer-Lösung, evt. zusätzliche Volumengabe bzw. Gabe von den Kreislauf aufrechterhaltender Medikation. Die Blutentnahme wird in den dafür bereitgestellten „Blutkarten“ dokumentiert. Der Patient unterschreibt auf den Blutbeuteln zur sicheren Identifikation des Präparates. Zusätzlich wird Eisen (Ferrilecit 3,2 /5 ml i.v. Ampullen) bei Patienten infundiert, die keine orale Eisensubstitution bekommen konnten (z.B. wegen Unverträglichkeitsreaktionen). Es wird eine abschließende Überwachung des Patienten vorgenommen und auf ruhige Lagerung der abgenommenen Vollblutkonserven für vierzig bis sechzig Minuten bei Raumtemperatur geachtet.

3.9.3. Analyse der Hämo-separation der Vollblutspende

Transport der Vollblutpräparate in das zur Eigenblutambulanz gehörende Blutlabor wird durchgeführt. Die gewogenen und für den

Zentrifugationsvorgang austarierten Blutbeutel werden 30 Minuten lang zentrifugiert. Der Vorgang der Plasma/Erythrozyten-Separation wird im eigens dafür bereitgestellten Separator („Quetschpresse“) vorgenommen. Danach werden die einzelnen Separationsprodukte (Erythrozytenkonzentrat und Frischplasmaeinheit) mittels eines speziellen Plastiksweißers abgetrennt und verschlossen, um eine spätere bakterielle Verunreinigung des jeweiligen Präparates zu vermeiden. Eine Separation spezieller am Präparatebeutel angehängter sogenannter Testschläuche für zum Beispiel die prätransfusionelle Blutgruppentestung (Bed-side-test) findet statt. Durch nochmaliges Verschweißen des Frischplasmas in separate Plastikbeutel werden diese für den Schockgefriervorgang vorbereitet. Die Eingabe der Blutbeutelidentifikation in ein spezielles EDV-System und dementsprechend das Einscannen eines in der Klinik gebräuchlichen Identifikationsbarcodes wird durch den Arzt vorgenommen.

3.9.4. Blutlagerung

Zunächst werden die Erythrozytenkonzentrate in einem speziell für Eigenblutpräparate vorgesehenen Blutkühlschrank bei 4 Grad Celsius gekühlt (Haltbarkeit sechs Wochen). Das Plasma wird in einem speziellen Schockfroster (minus sieben Grad Celsius) vierzig Minuten lang schockgefroren. Die anschließende Aufbewahrung findet bei minus vierzig Grad in einem anderen dafür vorgesehenen Gefrierschrank statt (Haltbarkeit zwei Jahre).

3.9.5. Laboruntersuchung beim Eigenblutpräparat

Blutgruppenbestimmung, Kreuzprobe und Antikörpersuchtest gehören zu den Standards bei den vorzunehmenden Untersuchungen. Die weiteren vorgeschriebenen Laboruntersuchungen werden im Abschnitt 4.2.5. Qualitätskontrolle, Seite 83 erläutert und in die Prozesskostenanalyse eingefügt.

4. Systemanalyse

Im Folgenden soll der Status Quo der Eigenblutspende im Rahmen des vorgeschriebenen beziehungsweise durch Richtlinien, Leitlinien und Empfehlungen festgelegten Therapiekonzeptes in Deutschland beschrieben werden. Diese Beschreibung der gesetzlichen Rahmenbedingungen und Vorschriften bei der Eigenbluttherapie soll eine Grundlage für die anschließende Untersuchung und Diskussion über den aktuellen Stellenwert der Eigenblutspende in Deutschland und die erforderlichen Voraussetzungen zur Herstellung von Eigenblut geben.

4.1. Empfehlungen, Richtlinien und Leitlinien

Um die Bedeutung von Empfehlungen, Richtlinien und Leitlinien für den Anwender der Eigenbluttherapie aufzuzeigen, ist es notwendig einzelne Definitionen und ihre Bedeutung aufzuführen:

Empfehlungen, Richtlinien und Leitlinien haben die Aufgabe, das medizinisch Notwendige und die erforderliche Qualität wissenschaftlich darzulegen.

Als Definition von **Leitlinien** wird folgendes beschrieben^{139, 217}:

- Ärztliche Leitlinien stellen den nach einem definierten, transparent gemachten Vorgehen erzielten Konsens mehrerer Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen und Arbeitsgruppen (gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Patientenmeinungen) zu bestimmten ärztlichen Vorgehensweisen dar.
- Leitlinien beschreiben wissenschaftlich begründete und (oder) durch ärztliche Erfahrung belegte Vorgehensweisen.
- Leitlinien sind praxisorientierte Orientierungshilfen im Sinne von „Handlungskorridoren“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss.

- Leitlinien geben den Stand des Wissens zu einem definierten Zeitpunkt wieder. Sie müssen regelmäßig auf ihre Gültigkeit hin überprüft und gegebenenfalls fortgeschrieben werden.

4.2. Richt- und Leitlinien bei der Verwendung von Blut- und Plasmaprodukten

Eine Vielzahl von Behandlungsverfahren in der modernen Medizin sind auf die ständige Verfügbarkeit von Blutprodukten angewiesen. Aus diesem Grund machen Blut- und Plasmapräparate heute einen wesentlichen Teil des Arzneimittelbudgets aus. Dies erklärt die ständig andauernde Diskussion über Einsparmöglichkeiten bei Blut- und Plasmatherapie unter Erhaltung beziehungsweise Verbesserung der Sicherheit für den Patienten.

In England entstanden 1994 auf einer Konsensuskonferenz praktische Richtlinien zur Bluttransfusion, die als direkter Vorläufer für die in Deutschland geltenden bezeichnet werden können ¹⁵⁹. Bis dahin wurde nicht erfasst, inwieweit diese Richtlinien auch klinisch umsetzbar sind. Wie aus den Ergebnissen der SANGUIS-Studie 1994 deutlich wurde, war im internationalen Vergleich der Verbrauch von Plasmapräparaten in den Jahren bis 1994 in Deutschland sogar besonders hoch ¹⁸⁰. Hinzu kam die damals neue Rechtsprechung, die deutlich machte, dass die Beachtung und Vermeidung von Behandlungsrisiken beim Einsatz von Blut und Blutprodukten zur besonderen Sorgfaltspflicht von Herstellern und Ärzten gehören. Auch aus diesem Grund werden schon seit einigen Jahren eine effektive Qualitätssicherung und größtmögliche Sparsamkeit beim Einsatz von homologem Blut und den daraus hergestellten Produkten gefordert. Vor diesem Hintergrund wurden, nach der Konsensempfehlung zur Hämophilie im Jahre 1994, vom Vorstand und wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten entwickelt ¹²⁰.

Die amerikanische Gesellschaft für Anästhesiologie stellte 1996 praktische Richtlinien für die Blutkomponententherapie vor ², die für die

1996 folgende Neufassung der deutschen Richtlinien richtungsweisend waren.

Seit mehr als 25 Jahren hat der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer der Bundesrepublik Deutschland, zuletzt in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut, durch kontinuierliche Fortschreibung der Richtlinien dem schnellen wissenschaftlichen Fortschritt der Hämotherapie Rechnung getragen. Durch das am 7.7.1998 in Kraft getretene Transfusionsgesetz ⁵⁵ wurde die Bundesärztekammer, nicht zuletzt wegen der dort vorhandenen breit gefächerten Expertise, auch formal in die auf diesem Gebiet erforderliche Qualitätssicherung eingebunden. Dies führte dazu, dass die Richtlinien aus dem Jahre 1996 ¹⁵³ intensiv überarbeitet wurden und dem neuesten Stand der Wissenschaft und Technik angepasst und damit den Anforderungen des Transfusionsgesetzes (TFG) gerecht wurden. Die §§12 und 18 besagen, dass die Bundesärztekammer (BÄK) im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als zuständige Bundesoberbehörde und nach Anhörung von Sachverständigen unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Europäischen Union, des Europarates und der Weltgesundheitsorganisation zu Blut und Blutbestandteilen in Richtlinien den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik feststellt ¹⁴⁵. Diese Richtlinien existieren in Form der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer (BÄK) und vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI), in der neu bearbeiteten Fassung 2000. Sie werden im Folgenden durchgehend als Hämotherapie-Richtlinien bezeichnet ¹⁵⁴.

Auch bei der autologen Hämotherapie werden dem Patienten Blut bzw. Blutkomponenten, welche für einen geplanten medizinischen Eingriff präoperativ entnommen oder perioperativ gesammelt wurden, retransfundierte. Für die Organisation sowie Herstellung, Lagerung und Transfusion von Eigenblutkomponenten gelten dementsprechend auch die in den Richtlinien niedergelegten grundsätzlichen Vorschriften, die für Fremdblutprodukte Gültigkeit haben ¹⁵⁵.

4.2.1. Präoperative Entnahme

Vollblut bzw. Blutbestandteile werden vor einer Operation entnommen und nach Lagerung bei Bedarf retransfundiert. Rechtzeitig vor planbaren Eingriffen ist vom behandelnden Arzt zu prüfen, ob bei einem regelhaften Operationsverlauf eine Transfusion ernsthaft in Betracht kommt (Transfusionswahrscheinlichkeit von mindestens 10%). Die zu behandelnde Person ist dann über die Möglichkeit der Anwendung von Eigenblut aufzuklären ¹⁰. Die oben beschriebene Transfusionswahrscheinlichkeit und der Regelbedarf sind dabei auf der Grundlage krankenhauseigener Bedarfslisten zu ermitteln. Die Bereitstellung von Eigenblutkonserven ist unter Berücksichtigung des so bezifferten Transfusionsbedarfs, des zur Verfügung stehenden Spendezeitraums und der vorgesehenen Verfahren für den einzelnen Patienten zu planen. Der organisatorische Ablauf ist hinsichtlich Zuständigkeit und Aufgabenverteilung schriftlich festzulegen. Im Krankenhaus muss die Transfusionskommission oder der Transfusionsverantwortliche in Zusammenarbeit mit dem Transfusionsbeauftragten der betreffenden Abteilung die Koordination übernehmen ¹³⁵. Die Eigenblutentnahme gilt als Arzneimittelherstellung und unterliegt den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes ⁵⁶ und des Transfusionsgesetzes. Daher ist auch bei Durchführung im Krankenhaus GMP (good manufacturing practice) -gerecht zu arbeiten, dass heisst es müssen nach den neuesten Richtlinien unter anderem geeignete Räume und Einrichtungen sowie entsprechend geschultes Personal vorhanden sein ⁶². Der Transfusionstermin muss grundsätzlich vorhersehbar sein und mit zeitlich ausreichendem Vorlauf verbindlich festgelegt werden.

4.2.2. Eignung zur Eigenblutentnahme, Laboruntersuchungen

Vor der ersten präoperativen Eigenblutabnahme ist die Eignung des Spenders gemäß Transfusionsgesetz festzustellen. Bei der ärztlichen Entscheidung über die Eignung des Patienten zur Eigenblutentnahme ist auch nach den Besonderheiten dieser Blutprodukte zu urteilen. So kann nach individueller Risikoabwägung bestimmter Spendeauswahlkriterien

von den Regelungen über die Häufigkeit und Menge der Entnahme abgewichen werden.

Laut Bundesseuchengesetz und §5 Absatz 3 Satz 1 Transfusionsgesetz (TFG) ist vor oder anlässlich der ersten präoperativen Eigenblutabnahme mindestens auf humanes Immundefektvirus (HIV 1/2) sowie Hepatitis-B und C-Virusinfektionsmarker zu untersuchen^{57, 58}.

Die herausragende Bedeutung dieses Paragraphen im Transfusionsgesetz wird dadurch unterstrichen, dass der Gesetzgeber in §31 TFG den Verstoß gegen §5 TFG mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit einer Geldstrafe ahndet.

Anlässlich jeder Blutentnahme sind mindestens die Temperatur sowie Hämoglobin- oder Hämatokritwert zu bestimmen.

4.2.3. Eigenblutabnahme (Gewinnung)

Der Aufwand zur Sicherheit und Überwachung des Patienten bei der Eigenblutabnahme (Monitoring, Volumenersatz) richtet sich nach der ärztlichen Einschätzung des individuellen Entnahmerisikos. Die personellen und sachlichen Voraussetzungen zur unverzüglichen Einleitung einer notfallmedizinischen Behandlung müssen bestehen. Die Entnahme des Eigenblutes darf nur durch einen Arzt oder unter der Verantwortung eines approbierten Arztes erfolgen. Die verantwortliche Leitung eines derartigen Bereiches bedarf eines qualifizierten approbierten Arztes⁶².

4.2.4. Lagerung

Eigenblut kann als leukozytendepletiertes Vollblut oder in Blutkomponenten aufgetrennt, letztere auch tiefgekühlt, gelagert werden. Die Auftrennung in Blutkomponenten verlängert die mögliche Lagerungszeit. Eigenblut ist getrennt von homologen Blutprodukten zu lagern. Eigenblut von noch nicht abschließend untersuchten Patienten und solches mit positiven Infektionsmarkern ist von allen anderen Blutprodukten so deutlich getrennt zu lagern, dass eine Verwechslung ausgeschlossen werden kann⁶².

4.2.5. Qualitätskontrolle

Die Eigenblutherstellung unterliegt der „Richtlinie für die Überwachung der Herstellung und des Verkehrs mit Blutzubereitungen“, die der Ausschuss für Apotheken-, Arzneimittelwesen sowie Medizinprodukte der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamten der Länder (AGLMB) auf seiner Sitzung am 17./18. September 1996 beschlossen hat¹⁵¹. Diese Richtlinie erfasst die Eigenblutherstellung insbesondere in folgenden Bereichen: Es ist ein ausreichendes Qualitätssicherungssystem auch in Bereichen einzurichten, die ausschließlich Eigenblut gewinnen, auftrennen oder lagern. Es müssen ein Organisationsschema sowie Arbeitsplatzbeschreibungen vorhanden sein, das Personal muss fortlaufend und nachweisbar geschult werden. Dies gilt selbst in Betrieben, die keine Herstellungserlaubnis benötigen. Die Entnahme soll räumlich getrennt von der Spenderauswahl erfolgen. Die Auftrennung entnommenen Eigenbluts in Blutkomponenten darf, wenn sie durchgeführt wird, nicht gleichzeitig mit der Entnahme im selben Raum stattfinden. Eigenblutspenden sind nach vorher erstellten Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen herzustellen, zu kennzeichnen, zu prüfen, zu lagern und zu transportieren.

Alle Eigenblutpräparationen sind einer visuellen Kontrolle (zum Beispiel Unversehrtheit, Hämolyse, Anzeichen für mikrobielle Kontamination) zu unterziehen. Weitergehende Qualitätskontrollen müssen regelmäßig an wenigstens 1% aller hergestellten Blutprodukte, mindestens jedoch an vier Blutkomponenten pro Monat durchgeführt werden. Zu untersuchende Parameter sind für Erythrozytenkonzentrate bzw. Vollblut die Hämolyserate, für alle Arten von Komponenten die Sterilität.

4.2.6. Rechtliche Rahmenbedingungen

Die Eigenblutherstellung ist gemäß §67 des Arzneimittelgesetzes der zuständigen Landesbehörde vor Aufnahme der Tätigkeit anzuzeigen. Auf die Erfordernis einer Herstellungserlaubnis gemäß §§13ff. Arzneimittelgesetzes (AMG) wird hingewiesen. Die erlaubnisfreie Gewinnung bzw. Herstellung ist nur zulässig, wenn der entnehmende Arzt mit dem transfundierenden Arzt personenidentisch ist. Ist dies nicht

der Fall, muss eine Herstellungserlaubnis nach §13 AMG bei der zuständigen Aufsichtsbehörde beantragt werden. Die Aufsichtsbehörde kann eine Herstellungserlaubnis überhaupt nur dann erteilen, wenn zwei arzneimittelrechtliche Funktionen an einen benannten und nach den Vorschriften des §15 AMG qualifizierten Funktionsträger übertragen sind. Es müssen ein Herstellungsleiter und ein Kontrollleiter benannt sein. Der Herstellungsleiter ist nach §19 Absatz 1 AMG dafür verantwortlich, dass die Arzneimittel entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln hergestellt, gelagert und gekennzeichnet werden sowie mit der vorgeschriebenen Packungsbeilage versehen sind. Der Kontrollleiter ist nach §19 Absatz 2 AMG dafür verantwortlich, dass die Arzneimittel entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln auf die erforderliche Qualität geprüft sind. Damit darausfolgend für kleinere Krankenhäuser überhaupt noch eine Eigenblutherstellung möglich ist, hat der Gesetzgeber die Herstellungserlaubnis in eine „kleine“ und eine „große“ Herstellungserlaubnis unterteilt. Die kleine Herstellungserlaubnis unterscheidet sich nur in dem Punkt von der großen, dass bei der Kleinen Herstellungs- und Kontrollleiter personenidentisch sind. Bei dieser Regelung mit nur einem Verantwortungsträger, der zugleich Herstellungs- und Kontrollleiter ist, muss durch organisatorische oder vertragliche Regelungen sichergestellt sein, dass die Verantwortung für alle Schritte der Herstellung, Prüfung und Anwendung von Eigenblut bei einer einzigen Abteilung des Krankenhauses liegt. Nach Zimmermann und Eckstein¹⁴⁶ lässt sich der Gesetzgeber aber leider nicht darüber aus, wie er sich eine solche Regelung im gegliederten Krankenhaus mit üblicherweise an die Leiter einer jeden Abteilung angeknüpften Verantwortungsbereichen vorstellt. Dementsprechend haben die Aufsichtsbehörden hier erheblichen Ermessensspielraum. Als Qualifikation der Verantwortungsträger (Herstellungs- und Kontrollleitungsfunktion) müssen die verantwortlichen Ärzte eine mindestens sechsmonatige transfusionsmedizinische Erfahrung oder eine einjährige Tätigkeit in der Herstellung autologer Blutzubereitungen nachweisen (§15 Absatz 3 Satz 3 Nr 3 AMG).

4.2.7. Transfusion der Eigenblutpräparate

Für Anwendung von Vollblut und Blutkomponenten, die aus präoperativen Eigenblutabnahmen hergestellt wurden, gelten die Regelungen des §13 TFG. Die Transfusion der Eigenblutpräparate bedarf, wie jede andere Bluttransfusion, der ärztlichen Indikationsstellung. Diese Indikation ist präparatespezifisch zu stellen. Keinesfalls darf sich die Indikation aus dem Vorhandensein eines entsprechenden Eigenblutproduktes ergeben. So darf zum Beispiel eingefrorenes Frischplasma, das aus Eigenblut hergestellt wurde, nur bei Gerinnungsstörungen, nicht jedoch zur Volumensubstitution eingesetzt werden, was laut Zimmermann, Eckstein und Bender leider immer noch vorkommt und propagiert wird ¹⁴⁷.

4.2.8. Perioperativ hergestellte Blutpräparationen

Perioperativ hergestellte Blutpräparationen sind nicht lagerungsfähig und grundsätzlich innerhalb von sechs Stunden nach Beginn der Entnahme zu retransfundieren. Für perioperativ gewonnene Blutpräparationen kann auf den ABO-Identitätstest verzichtet werden, wenn die Präparate unmittelbar am Patienten verbleiben und zwischen Entnahme und Rückgabe weder ein räumlicher und/oder personeller Wechsel stattgefunden hat. Die Rückgewinnung des perioperativ anfallenden Blutes ist als Teil des Eingriffs selbst dann keine Arzneimittelherstellung, wenn das Blut zuvor gereinigt und für die Dauer der Operation zwischengelagert wird ⁹⁹. Damit handelt es sich bei perioperativ gewonnenem Blut oder Blutbestandteilen auch nicht um Spenden im Sinne des TFG. Hiervon abweichend vertreten von Auer und Seitz die Auffassung, auch dabei greife der Begriff der Spende (von Auer/Seitz, Einl.2.1 A Rdnr.4). Diese Auffassung sorgt momentan für Diskussionsstoff ¹⁴⁸, da sie nämlich in der Praxis bedeuten würde, dass ein Großteil der Verfahren der Rückgewinnung perioperativ anfallenden Blutes nicht mehr durchgeführt werden könnte. Denn wenn man das perioperative Verfahren der Eigenblutrückgewinnung als Spende im Sinne des §2 Absatz 1 TFG ansehen würde, ergäbe sich eine uneingeschränkte Testpflicht nach §5 Absatz 3 TFG. Mit anderen Worten: Intraoperativ dürfte zwar Blut

gesammelt werden. Es dürfte aber erst dann retransfundiert werden, wenn die Testung auf Infektionsmarker nach §5 TFG abgeschlossen wäre.

Um die aus den oben aufgeführten Richtlinien für Hämotherapie entstehenden Kosten ermitteln zu können, wird im folgenden Kapitel eine Darstellung der einzelnen direkten und indirekten Kostenfaktoren, die für eine deutsche Eigenblut herstellende Einheit notwendig sind, vorgenommen. Dabei wird im Besonderen Rücksicht auf die durch das neue Transfusionsgesetz entstandene rechtliche Situation genommen. Des weiteren werden die direkten und indirekten Kosten, die zum Aufbau einer solchen Einheit notwendig sind, aufgeführt.

4.3. Prozesskostenanalyse der Eigenblutspende

4.3.1. Kosten, die beim Aufbau einer Eigenbluteinheit nach den Richtlinien für Hämotherapie entstehen.

Gerät (Anschaffungsjahr)	Kosten (EUR)	Begründung
Abnahmestuhl (1989)	1990,-	Um die Möglichkeit einer adäquaten eventuellen Notfallbehandlung zu ermöglichen, ist eine spezielle Vorrichtung notwendig.
Arbeitstisch (1972)	125,-	
Zubehör Blutbeutel (1989)	ca. 100,-	Kleingeräte zur Lagerung, Identifizierung der Konserven
Mischwaage (1980)	2550,-	Das abgenommene Blut wird direkt beim Abnahmevorgang mit der im Beutel befindlichen Calciumzitratlösung durchmischt.
Schlauchschweißgerät (1995)	3000,-	Um den Eintritt von Verunreinigungen in die Blutkonservenbeutel suffizient zu verhindern, müssen die Zuführungsschläuche verschweißt werden.
Abnahmebeutelsystem (2000)	13,-	Beutelsystem für Vollblut bzw. für die Verarbeitung von Vollblut zu Erythrozytenkonzentrat und Frischplasma.

Blutkonservenkühlschrank (1993)	1900,-	Eine gesonderte Lagerung von autologen Erythrozytenkonzentraten beziehungsweise Vollblut ist zwingend erforderlich.
Notfalleinheit (-koffer) (1989)	750,-	Gemäß den Richtlinien ist eine eigene Notfalleinrichtung für den Abnahmeraum zwingend vorgeschrieben.
Abnahme- und Verarbeitungsraum		

Tabelle 3: Kosten, die beim Aufbau einer Eigenbluteinheit nach den Richtlinien für Hämotherapie entstehen.

Quelle: Originalrechnungsbelege des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

4.3.2. Fixkosten durch Geräte, die speziell für die Auftrennung von autologem Vollblut zu Erythrozytenkonzentraten und Frischplasma nach den Richtlinien für Hämotherapie entstehen.

Gerät (Anschaffungsjahr)	Kosten (EUR)	Begründung
Blutkonservenseparator (1989)	5750,-	Das Auftrennen des zentrifugierten Vollblutes erfolgt mit einer speziellen Separatorpresse.
Kühlzentrifuge (1989)	18000,-	Damit ein Auftrennungsvorgang des Vollblutes möglich wird, muss eine dafür geeignete Zentrifuge zur Verfügung stehen.

Blutplasmafroster (1989)	2200,-	Eine gesonderte Lagerung von autologen Frischplasma ist zwingend erforderlich
Schockfroster (1999)	7000,-	Nach den neuen Richtlinien ist das Einfrieren von Frischplasma nur mit einem Schockfroster zulässig.

Tabelle 4: Fixkosten durch Geräte, die speziell für die Auftrennung von autologem Vollblut zu Erythrozytenkonzentraten und Frischplasma nach den Richtlinien für Hämotherapie zur Verfügung stehen müssen

Quelle: Originalrechnungsbelege des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

4.3.3. Weitere Fixkosten, die zum Aufbau einer Eigenbluteinheit nach den Richtlinien für Hämotherapie und speziell nach dem Transfusionsgesetz entstehen.

- Ausbildung zum Herstellungsleiter
- Ausbildung zum Kontrolleur
- Ausbildung MTA
- Regelmäßige Personalfortbildung
- Schriftliche Prozessdokumentation
- Arbeitsplatzbeschreibung
- **Qualitätskontrolle** der abgenommenen Konserven nach den Richtlinien für Hämotherapie bei 1% der Konserven beziehungsweise einmal im Monat:

Die Qualitätsuntersuchungen für buffycoatfreie autologe **Erythrozytenkonzentrate** in additiver Lösung umfassen folgende Bestimmungen:

- Restleukozyten gesamt
- Restthrombozyten gesamt
- Hämoglobin gesamt
- Hämatokrit
- Freies Hämoglobin (Hämolysate)
- Sterilität (kulturell aerobes und anaerobes Bakterien- und Pilzwachstum)

Die Qualitätsuntersuchungen für buffycoatfreies autologes **Frischplasma** in additiver Lösung umfassen folgende Bestimmungen:

- Restleukozyten gesamt
- Restthrombozyten gesamt
- freies Hämoglobin
- Sterilität (kulturell aerobes und anaerobes Bakterien- und Pilzwachstum)
- Faktor VIIIc
- Faktor V

4.3.4. Prozessanalyse bezüglich Zeit, Materialverbrauch und -benutzung

Prozess	Tätigkeit	Arzt	MTA	Labor	Reinigungskraft	Materialverbrauch	benutztes Gerät
		Zeit in Minuten					
Vorbereitung	Reinigung der Arbeitsräume				20	Putzmittel	Wischmob, Staubsauger, Reinigungstuch
	Vorbereiten der Abnahmestühle		10			Abdecktücher	
	Vorbereiten der Identifikations- und Dokumentationskarten		10			Din A 5 Karten, Heftklammern	
	Bereitstellung von Kaffee		5			Kaffee, Milch, Zucker	Tassen, Löffel, Kaffeemaschine
	Begrüßung, Aufklärungsgespräch	15				Aufklärungsbogen	
	Temperaturmessung		2				Thermometer
	Legen eines intravenösen Zugangs	10				Venflon, Mandrain	Stauschlauch
	Blutabnahme und Beschriftung	2				3 Vollblutröhrchen	
	Blutdruck- und Pulsmessung	2					Blutdruckman- schette, Stethoskop
	Anlage einer Infusion kristalloider Lösung	10				NaCl Lösung 500 ml	Infusionsständer

	Blutbeutelvorbereitung Patientenerfassung/ - unterschift		2			Etiketten	
	Transport der Blutröhrchen ins Labor		11				
	Messung der Blutparameter (Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten)			12			
Prozess	Tätigkeit	Arzt	MTA	Labor	Reinigungskraft	Materialverbrauch	benutztes Gerät
		Zeit in Minuten					
Blutabnahme	Legen des großlumigen Abnahme – Zugangs	7				sterile Tupfer	Stauschlauch, Blutschwenker
	Blutabnahme unter ärztlicher Aufsicht	20					
	Volumensubstitution (NaCl-Lösung)		5				
	Entnahme des großlumigen Zugangs	1				Tupfer, Pflaster, Tape	
	Dokumentation	1	1				
	Eiseninfusion	3					
	Nachüberwachung des Patienten	5	5				
	30-min. ruhige Lagerung der Vollblutkonserve						

Prozess	Tätigkeit	Arzt	MTA	Labor	Reinigungskraft	Materialverbrauch	benutztes Gerät
		Zeit in Minuten					
Blutseparation	Transport der Blutbeutel ins Labor		2				
	Vorbereitung von Zentrifuge, Waage und Separator		10				
	Wiegen, Austarieren der Blutbeutel und Einlegen in die Zentrifuge		10				Waage
	30-min. Zentrifugieren						Zentrifuge
	Dokumentation der Konserve im zentralen Datensystem	5					Computer mit zentralem Datenverarbeitungsanschluss
	Separation des Vollblutes in Erythrozytenkonzentrat und Frischplasma	15					Separator, Schweißgerät, Schere, Ausroller
	Verpacken des Frischplasmas		5			Klarsichtbeutel	

Prozess	Tätigkeit	Arzt	MTA	Labor	Reinigungskraft	Materialverbrauch	Benutztes Gerät
		Zeit in Minuten					
Blutlagerung	Einlegen des Erythrozytenkonzentrates in speziellen Kühlschrank		1				Erythrozyten Kühlschrank
	Vorbereiten des Schockgefriergerätes		3				Schockgefrierer
	Schockgefrieren des Frischplasmas		10				Schockgefrierer
	Einlegen des Frischplasmas in speziellen Kühlschrank		1				Plasmakühlschrank (-40° Celsius)
Prozess	Tätigkeit	Arzt	MTA	Labor	Reinigungskraft	Materialverbrauch	benutztes Gerät
		Zeit in Minuten					
Abgabe der Konserven	Dokumentation der Ausgabe im zentralen Datensystem und anschließende Kontrolle, ob tatsächlich transfundiert worden ist		10				Computer mit zentralem Datenverarbeitungs anschluss

Quelle: Eigene Prozessanalyse an der Eigenblutambulanz des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München (siehe Methodische Aspekte, Seite 75)

Tabelle 5: Prozessanalyse bezüglich Zeit und Materialverbrauch und -benutzung

4.4. Gewinnschwellenanalyse (Break-Even-Analyse)

Bei den von uns im Jahr 2000 untersuchten 145 Patienten wurden 302 autologe Spenden entnommen und mittels Hämo-separation in 554 autologe Produkte verarbeitet. Aus einer Eigenblutabnahme entstanden durch Hämo-separation jeweils ein Erythrozytenkonzentrat und ein schockgefrorenes Frischplasma-produkt. Die fehlenden autologen Produkte bei der Gesamtsumme sind durch Verunreinigungen des Plasmas beim Hämo-separationsvorgang oder Materialfehler der Abnahmesysteme zu erklären.

In den Ausführungen in Abschnitten 4.3.1 bis 4.3.3. werden die Grundlagen für die Investitionskosten-ermittlung aufgeführt. Als **Fixkosten** werden direkte Kosten bezeichnet, die unabhängig vom Output konstant sind. **Variable Kosten** sind direkte Kosten, die mit der erstellten Leistungsmenge variieren.

4.4.1. Arbeitszeiten und Personalaufwand für ärztliches und pflegerisches Personal bei der Eigenblutspende

Die durch unsere Zeitanalyse, Seite 91, bei der Eigenblutspende ermittelte Durchschnittsarbeitszeit eines Arztes bei einer Eigenblutspende beträgt ca. eine halbe Stunde, die des Pflegepersonals eine dreiviertel Stunde. Daraus ergeben sich bei 302 Spenden für den Arzt 151 Arbeitsstunden und für die Pflegekraft 226,5 Arbeitsstunden. Bei 252 Arbeitstagen à 7,7 Stunden sind für das von uns untersuchte Institut für die Eigenblutspende im Jahr 0,08 Arztstellen und 0,12 Pflegepersonalstellen nötig. Aufgrund des unveränderten Outputs bzw. der durch die Menge des erarbeiteten Eigenblutes unbeeinflussten Arbeitseffizienz des eingesetzten Personals wird das Personal in dieser Berechnung zu den **Fixkosten** gezählt.

4.4.2. Ärztliche und pflegerische Personalkosten für die Eigenblutspende

Die Zeiten werden in Vollarbeitsstellen für ärztliches und pflegerisches Personal mit einer Wochenarbeitszeit von 38,5 Stunden umgerechnet. Das zu Grunde gelegte Gehalt basiert aus den Prämissen: 30 Jahre, verheiratet,

2 Kinder. Bei einem Jahresgehalt eines Arztes von ca. 45.500 EUR und dem einer medizinisch technischen Assistentin (MTA) von ca. 35.700 EUR belaufen sich die Personalkosten pro abgenommene und verarbeitete Eigenbluteinheit auf 12,05 EUR für den Arzt und 14,19 EUR für die MTA. Als Gesamtpersonalkosten ergeben sich daraus 26,24 EUR für eine Eigenbluteinheit.

4.4.3. Differenzierte Darstellung der Kostenarten sowie Gesamtkosten für die Eigenblutspende (EBS) und Kostenvergleich von autologem (AEK) und homologem Erythrozytenkonzentrat (HEK)

Die folgende Tabelle zeigt die Kostenaufstellung für die Eigenblutspende sowie den Kostenvergleich von autologem (AEK) und homologem Erythrozytenkonzentrat (HEK).

Kostenparameter	Einzelkosten (EUR)	Gesamtkosten (EUR)	EBS (inkl. Separation)	HEK
<u>Fixkosten</u>				
Personal	26,24	7924,5		
Investitionen	15,04	4542,1		
Reparatur/ Instandhaltung	2,20	664,4		<u>1 HEK</u> 65,0
Gemeinkosten	5,10	1540,2		Kreuzprobe (2 x) 26,0
Zwischensumme I	48,58	14.671,2		Lagerung 3,0
				Verwaltung/ Bereitstellung 9,10
<u>Variable Kosten</u>				
Verbrauchsmaterial	20,20	6100,4		
Medikamente	0,15	45,3		
Serologische Tests	13,35	4031,7		
Volumenersatz	3,50	1057,0		
Zwischensumme II	37,20	11.234,4		
Gesamtkosten	85,78	25.905,6	85,78	103,1

Tabelle 6: Kostenvergleich von autologem und homologem Erythrozytenkonzentrat

Es wird deutlich, dass unter den Kostenarten, die für autologe Blutprodukte aufzubringen sind, die Personalkosten dominieren, gefolgt von den Verbrauchsmaterialien. Die Investitionskosten folgen knapp und liegen vor den Kosten für die serologische Testung. Bei den

resultierenden Stückkosten von 86 EUR für ein autologes Erythrozytenkonzentrat sowie ca. 103 EUR für ein homologes Erythrozytenkonzentrat liegt für unsere Analyse der Break-even-point (BEP) bei 235 AEKs. Da bei den von uns untersuchten Patienten keines der separierten Frischplasmen zurückgegeben wurde, erfolgte die BEP-Analyse ohne Berücksichtigung des durch Hämo-separation jeweils zusätzlich erhaltenen autologen Frischplasmas.

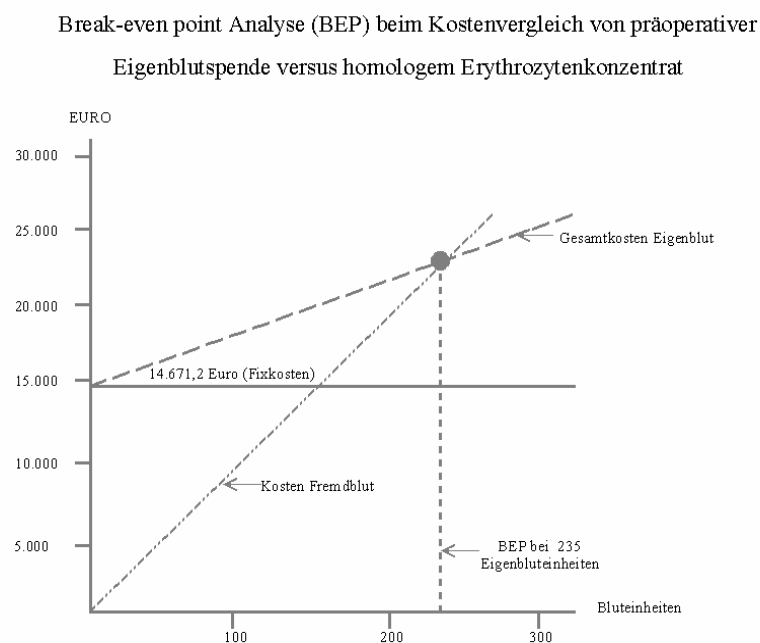


Abbildung 8: Break-Even-Point-Analyse

4.4.4. Äquivalenzkostenrechnung von autologen versus homologen Erythrozytenkonzentraten

Die Aussage zu den Äquivalenzkosten für AEKs orientiert sich am möglichen Höchst- und Niedrigstwert. Dieses Vorgehen begründet sich aus der sogenannten "Proportionalisierung fixer Kosten", das heißt der Ableitung der Stückkosten (Kosten pro Mengeneinheit) aus den Kosten pro Zeiteinheit (Fixkosten) ¹⁶⁰. Hierbei werden die Kosten pro Zeiteinheit auf eine Bezugsgröße (hier die Mengeneinheit) umdimensioniert, die

keinen ursächlichen Bezug für die Höhe der (mengenunabhängigen) Kosten aufweist ¹⁶⁰. Dementsprechend entstehen die folgenden Betrachtungsmöglichkeiten:

1. Möglichkeit

Die Fixkosten bleiben konstant, die (mengenabhängigen) variablen Kosten ändern sich linear (siehe Abschnitt 5.2.1. Die Vollkostenrechnung, Seite 134).

AEK (85 ml)	-	HEK (190 ml)
x 2 = 190 ml		
Fixkosten EUR: 48,58		
Variable Kosten EUR: 37,20 x 2		
Gesamtkosten EUR: 122,98	-	103,10

2. Möglichkeit

Fix und variable Kosten ändern sich (mengenabhängig) linear

AEK (85 ml)	-	HEK (190 ml)
x 2 = 190 ml		
EUR: 85,78 x 2		
Gesamtkosten EUR: 171,56	-	103,10

4.5. Beschreibung der Fremdbluttherapie und der fremdblutsparenden Therapieverfahren mit zugehöriger Risikoanalyse.

Für die Beurteilung des heutigen Stellenwertes der Eigenbluttherapie sind unbedingt die aktuellen Risikozahlen der Fremdbluttherapie heran zu ziehen. Außerdem müssen die Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapien von fremdblutsparenden Maßnahmen und hier im Speziellen die der Eigenbluttherapie aufgezeigt werden.

4.5.1. Unerwünschte Wirkungen von Fremdbluttransfusionen

4.5.1.1. Unverträglichkeitsreaktionen

Bei den Unverträglichkeitsreaktionen wird zwischen nicht hämolytischen und hämolytischen Transfusionsreaktionen unterschieden.

Als häufigste Ursache **nichthämolytischer Transfusionsreaktionen** werden Antikörper des Empfängers gegen Spenderleukozyten angenommen. Sie äußern sich zumeist in febrilen oder urtikariellen Reaktionen, die trotz ihrer **Häufigkeit von etwa 1 - 5%** während der Narkose oder Analgosedierung oft maskiert sind und daher nicht wahrgenommen werden. Durch die Einführung der Leukozytendepletion wird mit einem Rückgang der Häufigkeit dieser Reaktionen zu rechnen sein ²⁶.

Allergische Transfusionsreaktionen gehen in der Regel ohne Hämolyse einher. Dabei richten sich Antikörper im Empfängerserum gegen Plasmaproteine des Spenders. Mit allergischen Reaktionen muss bei etwa **0,5%** aller Transfusionen gerechnet werden ²⁶.

Hämolytische Transfusionsreaktionen können akut durch Blutgruppenunverträglichkeiten zwischen Spender und Empfänger sowie verzögert durch Antikörperbildung gegen transfundierte Blutbestandteile innerhalb von Tagen bis Wochen auftreten. Die Häufigkeit von **akuten ABO-Inkompatibilitäten** wird auf **1:33.000**, die einer hämolytischen Reaktion **mit tödlichen Folgen auf 1:1,3 - 1:2 Millionen** geschätzt ²⁶. **Verzögerte** hämolytische Reaktionen treten mit einer Häufigkeit von **1:2000 - 1:8000** auf; tödliche Verläufe sind auch hierbei deutlich seltener (**1:1 - 1:1,8 Millionen**) ²⁶.

4.5.1.2. Transfusionsassoziierte Infektionen

Durch Bluttransfusionen können virale, bakterielle und parasitäre Erreger, im Tierversuch auch Prionen, übertragen werden.

Eine große Rolle bei den **viralen** Infektionen spielen Hepatitisserreger. Durch verbesserte Screeningmethoden konnte die Inzidenz von Hepatitisinfektionen seit Anfang der 90er Jahre jedoch deutlich gesenkt werden. Das Risiko einer Übertragung des **Hepatitis-C-Virus** wird

derzeit auf etwa **1:30.000 – 1:350.000** geschätzt ^{26, 63}, für **Hepatitis B** wird derzeit ein Risiko von **1:63.000 – 1:250.000** angegeben ^{26, 167}. **Cytomegalieviren**, die bei immuninkompetenten Patienten schwere Krankheitsverläufe verursachen können, gehören zu den häufigsten Erregern im Spenderblut ², werden jedoch als zellständige Viren durch Leukozytendepletion weitgehend eliminiert ²⁶. Es gibt immer wieder Berichte über neue Hepatitisserreger in Spenderblut, wie das in Frankreich gefundene **Hepatitis-G-Virus** oder das in Japan zuerst beschriebene **TT-Virus**. Über die Inzidenz dieser Erreger kann jedoch bisher keine genaue Aussage gemacht werden.

Die Übertragung von **HIV** durch Bluttransfusionen tritt vergleichsweise selten auf; die Inzidenz in den USA bzw. in Deutschland wird zwischen etwa **1:500.000 und 1:3 Millionen** geschätzt ²⁶.

Bakterielle Erreger aus dem Blutstrom oder von der Haut des Spenders führen zu erheblichen Kontaminationsraten im Spenderblut, die bei **0,3% oder höher** liegen. Septische Reaktionen beim Empfänger von Fremdblut, aber auch von Eigenblut, können vor allem durch Yersinien und Pseudomonaden hervorgerufen werden, was allerdings sehr selten ist (1:1 Million).

Die Übertragung von **parasitären Erregern** ist in entwickelten Ländern ein sporadisch auftretendes Problem, in weniger entwickelten Ländern ist die Problematik jedoch weitaus größer. Durch die potenzielle Reisetätigkeit von Blutspendern in weniger entwickelte Länder besteht jedoch durchaus die Möglichkeit der Kontamination von Bluttransfusionen mit Parasiten. Hierbei spielen Malariaerreger neben Trypanosomen, Babesien, Leishmanien und Toxoplasmen die wichtigste Rolle ²⁶.

„Transmissible spongiforme Enzephalopathien“ wie **BSE** (bovine spongiforme Enzephalopathie) sind mit großer Wahrscheinlichkeit durch Bluttransfusionen übertragbar. Nachdem in einer Langzeitstudie ein zweites Schaf erkrankt ist, wagen Forscher in einer Vorabmeldung im Internet zum Novemberheft des Journal of General Virology eine erste

Risikoabschätzung ²¹⁵. Im Jahr 2000 war es Forschern in Edinburgh, Schottland, GB, gelungen, im Tierversuch den Erreger durch Bluttransfusion von einem infizierten Schaf auf ein gesundes Tier zu übertragen ⁸⁶. Dieses Tier war Teil der oben erwähnten Langzeitstudie an 24 Schafen. Bei zwei weiteren Tieren sollen die Symptome der Erkrankung aufgetreten sein. Damit wäre die Infektionsrate auf 17% angestiegen. Das Risiko einer Übertragung des **BSE-Prions** auf den Menschen durch Transfusion von Blutprodukten kann derzeit nicht oder noch nicht zuverlässig eingeschätzt werden ¹³².

4.5.1.3. Immunmodulation

Durch die Transfusion von Fremdblut wird das Immunsystem des Empfängers beeinflusst. In einer Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz postoperativer Infektionen nach Bluttransfusion erhöht ist ^{199, 187}. Durch Leukozytendepletion können diese immunmodulatorischen Effekte abgeschwächt werden ⁸⁹. Obwohl die Bedeutung der Immunmodulation kontrovers diskutiert wird und der endgültige Beweis für die klinische Relevanz noch aussteht ¹⁴, scheint sich die Meinung durchzusetzen, dass es einen Zusammenhang zwischen den immunmodulatorischen Effekten von Fremdblut und einem in der Regel schlechteren klinischen Outcome der transfundierten Patienten gibt ¹⁸⁷.

4.5.1.4. Transfusionsassoziiertes Lungenversagen

Das transfusionsassoziierte Lungenversagen weist eine relativ hohe Inzidenz von 0,02% auf ¹⁰⁴. Mit einer Mortalität von 5 – 14% ist das transfusionsassoziierte Lungenversagen in entwickelten Ländern nach hämolytischen Reaktionen und Infektionen die dritthäufigste Ursache für transfusionsassoziierte Todesfälle ¹⁴⁴. Als Ursache gelten komplement-aktivierende Antikörper im Spenderblut, die eine Granulozytenaggregation und -aktivierung bewirken, wodurch mikrovaskuläre pulmonale Läsionen verursacht werden ¹⁷⁵. Die Spenderantikörper können durch Leukozytendepletion der Blutprodukte

nicht reduziert werden. Bei adäquater respiratorischer Therapie, die oft die invasive Beatmung notwendig macht, erholen sich 80% der Patienten innerhalb von vier Tagen ohne Verbleib von Spätschäden ¹⁴⁴.

4.5.2. Toleranz der normovolämischen Anämie als wichtigste Fremdblut sparende Maßnahme. Gibt es festlegbare Grenzen für die Indikation zur Bluttransfusion?

Gibt es einen kritischen Hämatokrit? Die Frage nach den Indikationskriterien für die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten beschäftigt die Mediziner schon seit langer Zeit. Denn der beste Schutz vor den oben aufgeführten eventuellen Nebenwirkungen einer Fremdbluttransfusion ist die Vermeidung der Transfusion. Durch das gestiegene öffentliche Interesse bezüglich der durch Bluttransfusionen übertragbaren Krankheiten wurden die Forschungsschwerpunkte für die Indikationskriterien bei Blutkonserven intensiviert.

Die Frage, inwieweit eine normovolämische Anämie ohne Schaden für den Patienten akzeptiert werden kann, ist eng verbunden mit der Frage nach dem kritischen Sauerstoffangebot (DO_{2krit}). Darunter ist der Wert des Sauerstoffangebots zu verstehen, bei dessen Unterschreiten die Sauerstoffaufnahme des Organismus oder einzelner Organe nicht mehr aufrecht erhalten werden kann. Um eine Gewebhypoxie zu vermeiden, müssen die Faktoren Herzzeitvolumen (Q), arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2), arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) sowie der Hämoglobinwert (Hb) so bemessen sein, dass ein Unterschreiten der kritischen Grenze vermieden wird. Die Berechnung des DO_{2krit} erfolgt nach folgender Formel:

$$DO_{2krit} = Q \times (Hbkrit \times 1,34 \times SaO_2 + 0,003 \times PaO_2)$$

Daraus wird deutlich, dass der kritische Hämoglobinwert (Hbkrit) keine konstante Größe sein kann, sondern vielmehr von den anderen, das Sauerstoffangebot beeinflussenden Faktoren abhängt ²⁰⁸.

Aus verschiedenen klinischen Untersuchungen stehen jedoch Daten zur Verfügung, die zumindest Anhaltspunkte für bestimmte Patientengruppen geben:

Bei Intensivpatienten wurde der Zusammenhang zwischen Hb-Konzentration, Transfusion und Morbidität oder Mortalität hauptsächlich von der kanadischen Arbeitsgruppe um Hebert ⁷⁸ untersucht. Dieser soll im Folgenden vorgestellt werden:

Die bisher einzige prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie verglich eine restriktive Transfusionsstrategie, bei der die Hb-Konzentration < 7 g/dl die Indikation zur Transfusion vorsah und bei der die Hb-Konzentration zwischen 7 und 9 g/dl gehalten wurde mit einer liberalen Transfusionsstrategie: Bei einer Hb-Konzentration unter 10 g/dl wurde transfundiert und eine Hb-Konzentration zwischen 10 und 12 g/dl gehalten. Bei der 838 Patienten einbeziehenden Studie war das wichtigste Ergebnis, dass sich die 30 Tage Mortalität zwischen den Gruppen nicht unterschied (18,7% vs. 23,3% bei restriktiver bzw. liberaler Transfusionsstrategie). Die 30-Tage-Mortalität jüngerer (< 55 Jahre) und weniger kranker Patienten war bei restriktiver Transfusionsstrategie signifikant geringer als bei liberaler (5,7% vs. 13,0% bzw. 8,7% vs. 16,1%). Die Krankenhausmortalität war bei restriktiver Transfusionsstrategie geringer als bei liberaler (22,2% vs. 28,1%). Auch bei Risikopatienten mit kardiovaskulären Erkrankungen unterschieden sich die Mortalitätsraten nicht (20,5% bei restriktiver vs. 22,9% bei liberaler Transfusionsstrategie). Dies wurde auch von anderen Autoren und in einer Anschlussstudie von Hebert bestätigt ^{29,79}. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass bei kritisch kranken Patienten unter einem Hb-Wert von 7 g/dl Blut transfundiert werden muss und die Hb-Konzentration zwischen 7 und 9 g/dl gehalten werden sollte. Die Ergebnisse seien darüber hinaus aufgrund der Verschiedenheit der untersuchten Patienten und der in verschiedenen Subgruppen einheitlichen Ergebnisse auf die meisten Intensivpatienten – mit der möglichen Ausnahme von Patienten mit akuten Koronarsyndromen – übertragbar.

Kritisch muss zu dieser Studie angemerkt werden, dass der Anteil der Patienten mit Infektionen (26-27%), mit Sepsis (4-6%) und mit einem

Versagen von mehr als drei oder mehr Organsystemen (8-9%) insgesamt gering war. Des weiteren waren nur ca. ein Drittel postoperative chirurgische Patienten. Gerade für diese Patientengruppe werden aber höhere Werte für den kritischen Hb-Wert postuliert ^{172, 206}.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein kritischer Hämoglobin-Wert, dessen Unterschreiten eine Bluttransfusion erfordert, selbst für einen individuellen Patienten nicht allgemein gültig angegeben werden kann, da die Sauerstoffversorgung von einer Vielzahl von Faktoren abhängt. Darüber hinaus fehlen zur Zeit Methoden, um unter klinischen Bedingungen eine beginnende Gewebhypoxie mit hinreichender Sicherheit zu erkennen ¹⁹⁰. Dennoch sind in klinischen Studien ermittelte Grenzwerte hilfreich für die tägliche Praxis. Es lässt sich nämlich sicher sagen, dass der von vielen Klinikern als „sicher“ propagierte Hämoglobin-Wert von 10 g/dl nach der derzeitigen Studienlage bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf 8 g/dl nach unten korrigiert werden kann. Diese Korrektur bei der Indikationsstellung zur Transfusion hat bei konsequenter Anwendung und Beachtung einen erheblichen Nutzeneffekt zur Folge.

4.5.3. Vor- und Nachteile der präoperativen Erythropoietingabe als Fremdblut sparende Maßnahme

4.5.3.1. Wirkmechanismus von Erythropoietin

Als erstes wird auf die Wirkung von Erythropoietin im physiologischen Regelkreis eingegangen:

Die Erythropoese kann durch exogen zugeführtes Erythropoietin effektiv gesteigert werden. Erythropoietin bindet an spezifische Oberflächenrezeptoren von erythroiden Vorläuferzellen und steigert die Neubildungsrate von Erythrozyten. Es wird vermutet, dass Erythropoietin dabei nicht ausschließlich direkt mitogen wirkt, sondern vor allem ein „Überlebensfaktor“ für seine erythroiden Zielzellen ist. Durch Anwesenheit von Erythropoietin wird der ansonsten vorprogrammierte Zelltod (Apoptose) der erythroiden Vorläuferzellen verhindert. Diesem Ansatz zu Folge sterben normalerweise die meisten der aus den Knochenmarkstammzellen entstehenden erythroiden Zielzellen bzw.

CFU-e (Colony forming units erythroid) im Knochenmark ab; durch das vermehrte Vorhandensein von Erythropoietin wird dieses Absterben verhindert und die Ausreifung zu Erythrozyten ermöglicht ¹⁰⁵. Durch die exogene Zufuhr von Erythropoietin kann in den physiologischen Regelkreis, der die Erythropoese determiniert, eingegriffen werden. Die physiologische Reifung der oben erwähnten CFU-e Zellen bis zum reifen Erythrozyten benötigt ca. fünf Tage. In klinischen Untersuchungen wurden als Latenzzeit, bei der die Erythropoese präoperativ signifikant durch Erythropoietin (100 IU/kgKG) zusammen mit einer intravenösen Eisenapplikation stimuliert werden kann, vier bis fünf Tage ermittelt. Die in diesem Zeitraum erreichte Steigerung der Erythropoese führte zu einem Hämatokritanstieg von 2 – 7% mit einem Anstieg der zirkulierenden Erythrozytenmasse um im Median 100 ml ¹³⁰.

4.5.3.2. Anwendung und Nebenwirkungen von Erythropoietin

Durch eine präoperative Gabe von Erythropoietin vor geplanten Eingriffen ist eine effektive Reduktion von Fremdbluttransfusionen möglich. Rekombinant hergestelltes Erythropoietin steigert präoperativ das Erythrozytenvolumen dosisabhängig ¹⁹⁰. Erythropoietin kann zweimal wöchentlich über drei Wochen, oder täglich 14 Tage präoperativ in einer Dosis von 300 IU/kg Körpergewicht verabreicht werden. Zur Optimierung der Erythropoese wird zusätzlich eine parenterale Eisensubstitution empfohlen. Erythropoietingaben werden sehr gut vertragen. Nebenwirkungen wie Hypertension, Kopfschmerz, Krampfanfälle oder Thrombosen, die bei Langzeitanwendungen beobachtet wurden, sind im Rahmen der Fremdblut sparenden Maßnahmen und begrenzter Therapiedauer selten ⁶⁴. Selbst Hochrisikopatienten, bei denen vor herzchirurgischen Eingriffen die Eigenblutspende kontraindiziert war, tolerierten die präoperative Erythropoietingabe, wodurch sich der Fremdblutbedarf substantiell reduzieren ließ ¹⁸⁵. Besonders Patienten mit initial niedrigem Hämoglobinwert, denen ein größerer operativ bedingter Blutverlust bevorsteht (> 4 Erythrozytenkonzentrate), scheinen von der präoperativen Erythropoietingabe zu profitieren ¹⁴³. Da die Therapie erst nach fünf bis

sieben Tagen erste Effekte zeigt und deshalb zwei bis drei Wochen präoperativ begonnen werden sollte, ist eine vorausschauende Operationsplanung beim Einsatz dieser Technik unerlässlich. Die relativ hohen Kosten, die mit einer Erythropoietintherapie verbunden sind und auf die im Folgenden noch näher eingegangen wird, könnten sich in Zukunft vor dem Hintergrund steigender Kosten für Fremdblutprodukte günstiger darstellen.

4.5.3.3. Intravenöse Eisentherapie als Zusatz zur Erythropoietintherapie

Die Therapie mit Erythropoietin überfordert offenbar häufig das Eisentransportsystem und kann auch bei vorhandener Eisenreserve eine zumindest passager inkomplette Eisenversorgung der Erythropoese induzieren. Diagnostiziert werden kann eine solche Konstellation durch eine Erniedrigung der Transferrinsättigung unter eine Marke von 20% bei gleichzeitiger Erhöhung der erythrozytären Protoporphyrinkonzentration. In diesem Fall ist eine Eisensubstitution erforderlich, da der erhöhte Eisenbedarf aus der Nahrung aktuell nicht ausreichend gedeckt werden kann. Aus den bisher publizierten Studien lässt sich ableiten, dass die intravenöse Eisengabe bei gleicher Erythropoietin-Dosis effektiver ist als eine orale Eisenapplikation ²⁰⁵.

In der nachfolgenden Abbildung von Mercuriali et al. ist dieses Phänomen anhand der prozentualen Darstellung der Exposition mit allogenen Blut recht anschaulich aufgezeigt, wenngleich die Ergebnisse dieser Studie aufgrund der geringen Probandenzahl nur einen geringen Aussageeffekt haben.

Effekt der EPO Therapie unter Eisenapplikation

44 weibliche Patienten; EPO 300-600 IE/kg iv. 2 x wöchentlich für 3 Wochen vor Hüftchirurgie

Exposition von allogenem Blut (%)

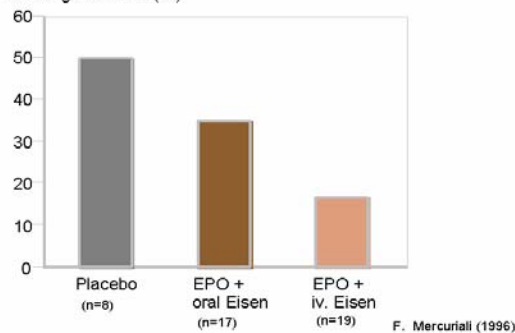


Abbildung 9: Erythropoietintherapie unter Zusatz unterschiedlicher Applikationsformen von Eisen

Legende: EPO = Erythropoietin, n = Patientenzahl

4.5.3.4. Dosierung, Applikationsart und Auswahl des Einsatzgebietes von Erythropoietin im Rahmen von Fremdblut sparenden Maßnahmen

Die Frage nach Dosierung, Applikationsart und -zeitintervall von Erythropoietin im Rahmen der autologen Blutspende kann nach dem heutigen Kenntnisstand nicht klar beantwortet werden. Es wurden Dosierungen von 100 bis 800 IU/kg Körpergewicht jeweils als Einzeldosis in völlig unterschiedlichen Intervallen (1 – 2 mal wöchentlich bis zu täglich) subkutan bzw. intravenös verabreicht. In verschiedenen klinischen Untersuchungen wurde deutlich, dass bei zusätzlicher intravenöser Eisensupplementation niedrigere Erythropoietindosierungen ausreichen, während bei oraler Eisengabe höhere Erythropoietingaben notwendig sind.

Die alleinige Verwendung von Erythropoietin hingegen als fremdblutsparende Maßnahme wurde in den dazu vorliegenden Untersuchungen im Vergleich zur Nutzung von Erythropoietin als Adjuvanz zur präoperativen Eigenblutspende bzw. zur akuten normovolämischen Hämodilution als deutlich weniger effektiv beschrieben ³¹. Den größten Nutzen von der alleinigen präoperativen Erythropoietin-Therapie haben Patienten mit dem größten Blutvolumen, da bei ihnen der größte präoperative Hämatokritanstieg erreicht werden

konnte. Somit profitieren Patienten mit kleinerem Blutvolumen, wie zum Beispiel kleine Frauen und Kinder, bei denen eine allogene Transfusion am wahrscheinlichsten ist, nur eingeschränkt von der ausschließlichen Verwendung von Erythropoietin ²¹. Diese Patientengruppe sollte andere Fremdblut sparenden Maßnahmen erhalten.

In einer systematischen Untersuchung aller bisher zur alleinigen Erythropoietin-Therapie veröffentlichten randomisierten Studien wurden 18% der mit Erythropoietin behandelten orthopädischen Patienten versus 38% der Patienten aus der Kontrollgruppe mit Fremdblutkonzentraten behandelt ¹¹⁵.

Über die optimale Dosierung einer alleinigen Erythropoietin-Therapie und die definitiven Risiken liegen bisher noch keine einheitlichen Daten vor. Die bezüglich des Kosten/Nutzen-Aspekts effektivste Therapie mit Erythropoietin als alleinige Therapieform scheint nach L. Goodnough bei der präoperativen Behandlung anämischer Patienten zu liegen, bei denen ein substanzieller chirurgischer Blutverlust erwartet wird ⁶⁵. Bei einer dabei anzustrebenden präoperativen Zielgröße von 45% Hämatokrit wurden deutlich weniger allogene Blutkonserven transfundiert. Patienten, bei denen ein komplexeres chirurgisches Verfahren mit einem großen substanziellen Blutverlust geplant wird, sollten mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Erythropoietin und EBS als auch einer normovolämen Hämodilution behandelt werden ⁶⁵. Eine „low dose“-Erythropoietin-Therapie kombiniert mit NVHD wird nach L. Goodnough bezüglich der Kosten einer präoperativen Eigenblutspende mit drei abgenommenen Konserven gleichgestellt ⁶⁵.

4.5.4. Akute normovolämische Hämodilution

Unter akuter normovolämischer Hämodilution (ANH) versteht man den simultanen Austausch von Vollblut durch die identische Menge einer isoonkotischen kolloidalen bzw. die 3 - bis 4-fache Menge einer isotonen kristalloidalen Infusionslösung. Das intravasale Blutvolumen bleibt während einer normovolämischen Hämodilution definitionsgemäß konstant ⁷². Eine ANH kann im Gegensatz zur Eigenblutspende unmittelbar präoperativ durchgeführt werden und ermöglicht so die

Gewinnung von frischem autologen Vollblut einschließlich sämtlicher Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten ²⁴. Herzgesunde Patienten tolerieren dabei ohne erweitertes Monitoring eine Hämodilution bis zu einem Hämatokrit von 21% ⁷². Die ANH scheint auch für kardiale Risikopatienten und ältere Patienten geeignet zu sein, sofern nicht stärker als bis zu einem Hämoglobinwert von 9,9 g/dl diluiert wird ^{188, 72}. Trotz mehrerer prospektiver klinischer Studien, die eine Reduktion des allogenen Blutverbrauchs durch ANH zeigen konnten, kam eine Metaanalyse zu dem Schluss, dass die Effektivität nicht eindeutig gesichert ist ²⁴.

Die sogenannte augmentierte ANH (A-ANH) sieht in Ergänzung zur ANH den Einsatz eines künstlichen Sauerstoffträgers vor, der nach der präoperativen Hämodilution intraoperativ verabreicht wird. Als künstliche Sauerstoffträger kommen zellfreie Hämoglobinlösungen oder synthetische Perfluorocarbonemulsionen in Frage. Die Entwicklung und Erprobung dieser Substanzen ist bereits fortgeschritten, obgleich eine abschließende Beurteilung ihrer Wirksamkeit und ihres Risikoprofils noch aussteht. Unter Einhaltung der Normovolämie ist mit Hilfe der A-ANH eine intraoperative Verminderung des Hämoglobingehalts bis 5,5g/dl ohne Gefährdung des Patienten möglich ¹⁸⁹. Die Wirksamkeit der A-ANH konnte bisher noch nicht in größeren klinischen Studien bewiesen werden; theoretische Überlegungen und Berechnungen legen jedoch nahe, dass eine deutliche Reduktion von Fremdblut-Transfusionen und damit eine deutliche Verminderung des Risikos für den Patienten möglich sein sollte ¹⁸⁹.

Auf die im Transfusionsgesetz festgehaltenen Richtlinien zur ANH wurde oben eingegangen. Die Beurteilung der Kosten und der Vor- bzw. Nachteile der ANH erfolgt im Diskussionsteil.

4.5.5. Autotransfusion von Wundblut

Bei der Autotransfusion von Wundblut wird zwischen direkter Wundbluttransfusion und maschineller Autotransfusion unterschieden. Bei der **direkten Wundbluttransfusion** wird Wundblut postoperativ über ein Drainagesystem in ein Sammelgefäß geleitet und nach Passage

eines Filters retransfundiert. Dieses einfache Verfahren ist mit geringem Aufwand durchführbar. Die Qualität des Drainageblutes lässt jedoch zu wünschen übrig, da der Hämoglobingehalt deutlich vermindert ist und sich Zelltrümmer, Fibrinspaltprodukte und leukozytenaktivierende Substanzen in ihm befinden ⁸⁸. Nebenwirkungen, vor allem febrile Reaktionen nach direkter Drainageblutrettransfusion, treten relativ häufig auf, insbesondere nach langen Sammelzeiten.

Bei der **maschinellen Autotransfusion** (MAT) wird das Wundblut zentrifugiert, gewaschen und anschließend retransfundiert. Es werden diskontinuierlich arbeitende Systeme (zum Beispiel Cellsaver[®], Haemonetics) von kontinuierlich arbeitenden Systemen (zum Beispiel CATS[®], Fresenius) unterschieden. Letztere erlauben auch die Verarbeitung geringerer Blutmengen, da kein Mindestvolumen zum Füllen der Waschglocke nötig ist. Die Effektivität der MAT zur Einsparung allogener Bluttransfusionen ist gesichert ⁸⁸. Die Qualität des aufbereiteten Wundblutes ist, verglichen mit der direkten Wundbluttransfusion, sehr hoch. Es zeichnet sich durch einen Hämatokrit von 52 - 80% und eine gute Überlebensrate der Erythrozyten aus. Komplementfaktoren, Entzündungsmediatoren und Zytokine werden durch den Waschvorgang weitgehend eliminiert, während verbleibende Leukozyten aktiviert werden und zu systemischen Entzündungsreaktionen führen können ⁸⁸. Als weitere Risikofaktoren gelten eventuelle metabolische Entgleisungen durch den Wasch- und Zentrifugiervorgang des Wundblutes, die Entwicklung einer Azidose durch den Verlust von Bikarbonaten sowie ein Abfall der Kalzium- und Magnesiumkonzentrationen im Patientenblut ⁷⁴. Desweiteren gilt die MAT als relativ kontraindiziert bei keimbelasteten Operationsgebieten und in der Tumorchirurgie. Die Filterung des Blutes vor der Retransfusion über Leukozytenfilter erscheint als unzureichende Maßnahme zur Verhinderung einer Streuung von Tumorzellen. Erst durch Bestrahlung des autologen Blutes mit einer Dosis von 50 Gray kann dieses Risiko weitgehend ausgeschlossen und somit die MAT auch für Tumorchirurgie nutzbar gemacht werden ⁷⁶. Beim Einsatz der MAT für traumatologische und orthopädische Eingriffe ist zu beachten, dass derzeit lediglich das CATS[®] System in der Lage ist, Fettpartikel vollständig zu

elimieren und damit das Fettemboliesyndrom, das mit schweren pulmonalen Störungen verbunden ist, zu verhindern.

4.5.6. Eigenbluttherapie

Bei der Untersuchung der Literatur nach Analysen, die die Wirksamkeit einer Eigenbluttherapie beschreiben, ist eine klare Definition eines Messparameters zur Wirksamkeitsbestimmung notwendig. Nur so kann eine effektive vergleichende Analyse vorgenommen werden.

Da die Popularität und der Einsatz der Eigenbluttherapie durch das Risiko einer HIV-Infektion über eine Bluttransfusion enorm gestiegen sind, wurde in dieser Arbeit die Übertragung von HIV als Messparameter für die Wirksamkeitsuntersuchung definiert.

Bei der dementsprechend durchgeführten Literaturrecherche wurden keine kontrollierten Studien gefunden, die den Vorteil der Eigenbluttherapie bezüglich einer numerisch nachvollziehbaren Reduktion von durch die Bluttransfusion übertragenem HIV aufzeigten. Auch für andere Infektionen (Hepatitis B / C) konnten in diesem Zusammenhang keine Ergebnisse gefunden werden.

Die Wirksamkeitsbeschreibung der meisten analysierten Studien bezog sich auf eine Reduktion der Anzahl an Fremdbluttransfusionen durch die Eigenbluttherapie. Um die wirkliche Effektivität beurteilen zu können, müssen jedoch, wie oben beschrieben, die Standardvoraussetzungen für die Studienqualität eingehalten werden. Dies ist zum Beispiel bei randomisierten bzw. kontrollierten Studien der Fall.

Betrachtet man die von Forgie et al. beschriebene Metaanalyse, existieren nur ein paar Studien, die zumindest die Reduktion der allogenen Bluttransfusionen als Outcomeparameter für die Eigenblutspende messen⁵⁰. Die Analyse stellt durch die Begutachtung von randomisierten und kontrollierten Studien fest, dass für die Operationen von Kolonkarzinomen, Hüftgelenksprothesen und Leberresektionen die präoperative Eigenbluttherapie effizient ist. Forgie stellt ferner anhand einer Kohortenstudie fest, dass nach den oben erläuterten Kriterien die meisten Patienten bei elektiven Operationen mit einem erwarteten

höheren Blutverlust, der zur Transfusionbedürftigkeit von allogenen Blut führen würde, von einer präoperativen Eigenbluttherapie effektiv profitieren würden⁵⁰. Manche dieser Ergebnisse sind aber nur auf der Aussage von einzelnen Studien evaluiert.

Kritisch ist zu dieser Studie anzumerken, dass

1. nur sechs randomisierte Studien mit insgesamt 933 Patienten ausgewertet wurden. Die größte dieser Studien umfasste 475 Patienten, bei drei Studien wurden weniger als 100 Patienten eingeschlossen. Bei vorausgegangenen Metaanalysen wurde deutlich, dass eine niedrige Patientenanzahl bei den Einzelstudien zu einer Überbewertung des Benefites der Therapie bzw. des Therapieregimes im Gegensatz zu großen definierten randomisierten Studien führten⁴⁵.
2. die verglichenen Studien in ihren statistischen und klinischen Ergebnissen heterogen waren. Ein Teil dieser Heterogenität lässt sich durch die unterschiedliche Operationsart und die unterschiedlichen Transfusionstrigger erklären. Auf der anderen Seite sinkt mit dem Aufkommen einer solchen Heterogenität die Wertigkeit der gesamten Metaanalyse.
3. der für die Bluttransfusion ausschlaggebende Hämoglobinwert mit 10g/dl in dieser Metaanalyse bei den meisten der verglichenen Studien aus heutiger Sicht verhältnismäßig hoch war³⁰.
4. aufgrund der „nicht blinden Studienform“ bei der Indikation zur Transfusion bei den beiden Gruppen nicht von gleichen Indikationsgrundlagen ausgegangen werden kann. Es ist also unmöglich nachzuvollziehen, ob die klinischen Merkmale der Patienten mit und ohne präoperativer Eigenbluttherapie die gleichen waren.
5. es unklar ist, ob sich die Transfusionspraktiken vom Zeitpunkt der Studien bis zum heutigen Zeitpunkt problemlos übertragen lassen.

Der tatsächliche Nutzen einer Therapie für einen Patienten ist zu ermitteln, um die reale Wirksamkeit zu evaluieren. Dazu ist ein Risikovergleich der unterschiedlichen Verfahren nötig¹⁰⁷, den wir anhand

der nachstehenden Gleichung für die Eigenbluttherapie und die Fremdbluttherapie vorgenommen haben:

4.6. Risikovergleich von Fremd- und Eigenblutspende

$$\text{Formel: } R_{AU} \times Pt + R_{AU(s)} < R_{AL} \times Pt$$

in Anlehnung an: Kretschmer V., Weippert-Kretschmer M., Mortelmanns Y. et al. (1994): Risikoabwägung und -minderung bei präoperativer Eigenblutspende. In Sibrowski W, Stangel W & Wegener S (eds) Transfusionsmedizin 1993/94. Beiträge zur Infusionstherapie und Transfusionsmedizin 32; 481-487

Legende:

- R: Risiko
- AU: Eigenbluttransfusion
- Pt: Transfusionswahrscheinlichkeit
- AU (S): Eigenblutspende
- AL : Fremdbluttransfusion

Wenn der Wert auf der linken Seite der Gleichung kleiner ist als der auf der rechten Seite, kann die Eigenbluttherapie als effektiv bezeichnet werden. Generell kann man sagen, dass das Risiko der autologen Transfusion an sich gegen Null tendiert. Die transfusionsassoziierte Septikämie, die akute hämolytische Transfusionsreaktion oder die religiöse Verweigerung (Zeugen Jehovas) sind autologe Transfusionsrisiken bzw. -besonderheiten, die im Vergleich zu den anderen in dieser Gleichung betrachteten Risiken vernachlässigbar sind. Ein hohes Abnahmerisiko bzw. Spenderisiko bei der Eigenblutspende (wie es zum Beispiel bei kardial vorgeschädigten Patienten gesehen wird), gepaart mit einem niedrigen Transfusionsrisiko für Fremdbluttransfusionen vermindern die Effektivität der Eigenbluttherapie sehr. Im Gegensatz dazu ist ein niedriges Abnahmerisiko bei Eigenblutpatienten gepaart mit hohem Fremdbluttransfusionsrisiko ein Indikator für die Eigenbluttherapie.

Daraus folgt, dass das Risiko der Fremdbluttransfusion direkt relevant für die Effizienz einer Eigenbluttherapie ist.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über den Einfluss der Risiken der Fremdbluttransfusionen auf die Wirksamkeit der Eigenbluttherapie in heutiger Zeit.

Risiko	Testbarkeit	Relevanz	Einfluss auf Lebens- erwartung	Einfluss auf Lebensquali- tät	Kosten
HIV	+	+++	+++	+++	+++
HCV	+	+++	+	++	++
HBV	++	+++	+	++	++
HTLV I/II	?	?	++	+++	++
(nv)CJD	?	+++	+++	+++	++
CMV Infektion	++	-	++	+++	++
GvHD	+	+	++	++	++
Immunsuppression	+ bis +++	?	+	+	+ bis +++
HTR	+	+++	+++	++	+
Septikämie	+	?	++	+	+
Anaphylaktische Reaktionen	+	+++	++	+	++
Allergische Reaktionen	++	+	-	+	+

aus Karger R, Weipert-Kretschmer M, Kretschmer V(1997): *Pre-operative autologous blood and plasma donation and retransfusion Bailliere's Clinical Anaesthesiology Vol. 11/2, 319-333.*

Legende: +++= hoch; ++= mittel; += niedrig; -= nicht existent; ?= fragwürdig
 HTLV I/II= human T-cell leucemia virus I und II
 (nv)CJD= (neue Variante) Creutzfeld-Jakob Krankheit
 GvHD= Graft-versus-host Krankheit
 HTR= hämolytische Transfusions Reaktion
 CMV= Cytomegalievirus
 HCV, HBV= Hepatitis C bzw. -B Virus

Tabelle 7: Einfluss der Risiken der Fremdbluttransfusionen auf die Wirksamkeit der Eigenbluttherapie

Die Risiken der Eigenblutspender, die durch eine potenzielle Fremdbluttransfusion entstehen würden, sind insgesamt gesehen sehr gering und haben einen nur geringen Einfluss auf die Lebenserwartung und -qualität. Diese Tatsache ist einer der wichtigsten Gründe dafür, dass keine randomisierten Studien über die Effektivität von Eigenbluttherapie existieren. Effektivitätsanalysen sind nur unter der Betrachtungsweise von Kosten/Nutzwert-Aspekten vorhanden. Sie sind größtenteils nur unter

Vorbehalt zu interpretieren, da die Bedingungen zum Einschluss in Entscheidungs-Analyse-Modelle von einer Reihe von Gegensätzlichkeiten und Limitierungen unterworfen sind⁹³:

- Nur die am häufigsten auftretenden tangiblen Risiken der allogenen Transfusion wurden in die von uns untersuchten Studien eingeschlossen.
- Andererseits konnten schwer fassbare potenzielle Benefits, die die Vermeidung der Transfusion von Fremdblutkonserven mit sich bringen, in den Studien nicht aufgenommen werden. So ist zum Beispiel die durch die Blutabnahme (Eigenblutspende) erzeugte suffizient gesteigerte Erythropoese, durch die die postoperative Erholung des Hämoglobinspiegels im Blut verbessert wird und somit der Krankenhausaufenthalt eventuell verkürzt werden könnte, nur eingeschränkt dokumentierbar und damit nicht einfach in Studiendaten einzubinden.

Schlussendlich muss man, wenn man die Wirksamkeit der präoperativen Eigenblutspende beurteilen möchte, die wie dargestellt mangelhafte Studienlage berücksichtigen¹⁰⁸. Wie die Studienbetrachtung vom Standpunkt der Risikoverteilungsformel aus (siehe oben) zeigt, darf bei einer Wirksamkeitsbeurteilung das Risiko der eigentlichen Spende nicht vernachlässigt werden. Nach Singbartl et al.¹⁷⁷ zerstört eine schwerwiegende Komplikation bei 10.000 stattgefundenen Eigenblutspenden die Gesamtwirksamkeit aller dieser Spenden. Daraus folgt, dass die "wirksame" Eigenblutspendetherapie restriktiv nur noch bei Patienten ohne erhöhtes Spenderisiko indiziert ist¹⁷⁶.

4.7. Ermittlung des Wirkungsgrades der Eigenbluttherapie

Um den Wirkungsgrad der präoperativen Eigenbluttherapie zu evaluieren, ist eine verständliche und exakte Kostenanalyse notwendig. Dabei ist es nicht von Belang, wo diese Kosten entstehen; ob im Krankenhaus, beim praktischen Arzt, beim Patienten oder irgendwo anders.

Kostenerhebungen für die Eigenbluttherapie, die die Spende und die Transfusion beinhalten, müssen den Kostenerhebungen der Komplikationsbehandlung der durch Fremdblut übertragenen beziehungsweise verursachten Krankheitsbilder gegenübergestellt werden.

Die Aufstellung der direkten Kosten zeigte bei der in dieser Arbeit vorgenommenen Literaturrecherche die größte Variabilität. Insgesamt gesehen machen sie nahezu 50% der Gesamtkosten der Eigenbluttherapie aus und haben deswegen den größten Einfluss auf die Kosten/Nutzen-Berechnung. Diese Berechnung ist zum größten Teil abhängig von der Anzahl der nicht genutzten bzw. nicht retransfundierte Eigenblutkonserven (siehe Verwerfungsrate der nachfolgenden Tabelle). Unter diesem Aspekt ist die Beachtung der Konserven, die ohne eine nachvollziehbare Indikation zurückgegeben werden, von äußerster Wichtigkeit. Sie müssen unserer Meinung nach in der Kostenanalyse auch zu den nicht retransfundierte Konserven gezählt werden und haben damit einen ganz erheblichen Einfluss bei der Ergebnisfindung der Gesamtanalyse.

Tabelle 8: Veröffentlichte Studien, die die Kosten-Effektivität der Eigenblutspendetherapie untersuchen

Referenz	Operationen	Kosten in USD	Risikofaktoren, die in die Analyse einbezogen wurden	Verwerfungsrate %	Kosten-Effektivität USD / QALY Schlechtester – Bester Fall
Birkmeyer et al.: 1993 ¹²	Totaler Hüft- und Kniegelenkserersatz	24	HIV / HCV / HBV / HTLV / HTR	57 / 0	1.470.000 - 167.000
Goodnough et al.: 1994 ⁶⁶	Radikale Prostatektomie	10	HIV / HCV / HBV / HTLV / HTR	64 / 41	2.000.000 - 531.000
Healy et al.: 1994 ⁷⁷	Totaler Hüftgelenkserersatz	30	HIV / HCV / HBV / HTR / Immunmodulation	~ 25	181.000 -
Birkmeyer et al.: 1994 ¹³	Koronar-arterieller Bypassgraft (CABG)	21	HIV / HCV / HBV / HTLV / HTR	5 – 15	909.000 - 508.000
Etchason et al.: 1995 ⁴⁷	- totaler Hüftgelenkserersatz - CABG - abdominelle Hysterektomie - radikale Prostatektomie	48	HIV / HCV / HBV / HTLV	- 16	235.000 - 87.000
				- 28	494.000 - 263.000
				- 74	1.360.000 - 334.000
				- 96	23.640.000 - 1.050.000

Legende: Bei der Spalte Kosten werden die zusätzlichen Kosten für eine Eigenblutkonserve dargestellt. Kosten-Effektivitätsdaten sind für die am wenigsten bzw. am meisten kosteneffektivsten Beispiele der einzelnen Studien dargestellt.
HTLV= humanes T-Zell Leukämie Virus; HTR= hämolytische Transfusionsreaktion

4.7.1. Kritik und nähere Analyse der untersuchten Studien

Die Methoden zur Kostenerfassung sind in den von uns untersuchten Studien (Zitate siehe Tabelle 8) sehr unterschiedlich und nur schwer zu vergleichen. Die Kostenanalysemodelle und -berechnungen differieren in weiten Teilen stark und können so zu erheblichen Unterschieden der einzelnen Studienergebnisse bei der Kosten/Nutzen-Berechnung der Eigenblutspendetherapie führen. Dennoch nutzten alle untersuchten Studien zur Berechnung der serologischen Tests und zur Herstellung der Eigenblutkomponenten einheitliche Verfahren. Nur in der Studie von Etchason et al.⁴⁷ wurde gegensätzlich dazu beim koronaren Bypass-Graft und dem totalen Hüftgelenkersatz auf das zusätzliche Austesten der Infektionsparameter und der minimalen Kompatibilität bei der Eigenblutherstellung verzichtet.

Die im Folgenden erläuterten Ergebnisse der untersuchten Studien sind in Tabelle 8 aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht vollständig dargestellt:

Birkmeyer et al.¹² evaluierten die Kosten/Nutzen der präoperativen Eigenblutspende für totalen Hüft- und Kniegelenkersatz in einer idealisierten Form mit einer Verwerfungsrate der abgenommenen Blutkonserven von 0%. Bei der Ermittlung des besten anzunehmenden Szenarios hat eines der einbezogenen Zentren einen Wert von 40.000 USD/QALY als besten anzunehmenden Fall angegeben. Dieser Wert erscheint uns anhand der generell idealisierten Studiendarstellung absolut unplausibel und wurde aus diesem Grund von uns nicht in der Tabelle aufgeführt. Die Kosten/Nutzen werden in dieser Studie im besten anzunehmenden Fall von uns mit 167.000 USD pro QALY beschrieben. Dies ist das herausragend beste Ergebnis der miteinander verglichenen Studien in dieser Kategorie. Bei näherer Betrachtung der Studie erscheint aber auch dieses Ergebnis unglaubwürdig, da es sehr stark von den in den anderen Studien als beste Kosten/Nutzen-Ergebnisse dargestellten Szenarien abweicht.

Bei näherer Betrachtung der Studie von Etchason et al.⁴⁷ fällt bei der Darstellung des besten anzunehmenden Kosten/Nutzen-Verhältnisses bei der Operation der abdominalen Hysterektomie als erstes ein im Verhältnis zu den anderen Studien mittelmäßiger USD/QALY Wert auf. Betrachtet man aber die Verwerfungsrate von 74% bei diesem Eingriff, so ist dieser Wert nur zu verstehen, sofern man die Rückführrate von 50% der nicht genutzten Konserven in den allogenen Blutpool mit in die Überlegung und Berechnung einbezieht. In Deutschland ist eine solche Einbindung von Eigenblutkonserven in den allogenen Blutspendepool vom Gesetzgeber nicht erlaubt.

Ein interessantes Ergebnis aus der Studie von Birkmeyer et al.¹³ bezüglich Patienten, die sich einer Eigenblutspendetherapie für eine anstehende kardio-pulmonale-Bypassgraft Operation unterzogen, ist noch hervorzuheben. Gegensätzlich zu den anderen untersuchten Studien, in denen das Eigenblutspenderisiko (oben in der Risikoformel als AU (S) bezeichnet) gegen Null gehend beschrieben wird, ist hier ein anderes Ergebnis dargestellt; das Spenderisiko bei der kardio-pulmonalen-Bypassgraft-Operation wird mit einer schwerwiegenden Komplikation bei 101.000 Eigenblutspenden beschrieben. Durch dieses Resultat wird nach Birkmeyer et al. bei dieser Patientengruppe die präoperative Eigenblutspende als Gesamttherapie unwirksam und nutzlos.

Die Studie von Healy et al.⁷⁷ zeichnet sich dadurch aus, dass sie am detailliertesten bei der Kostenermittlung und Kosten/Nutzen-Analyse vorgeht, da in dieser Analyse auch die Reduktion der postoperativen bakteriellen Infektion durch die Eigenblutspendetherapie mit einbezogen wird. Diese postoperativen Infektionen kommen durch die Immunsuppression zu Stande, die durch die bei der Transfusion von allogenen Blutkonserven übertragenen Leukozyten bedingt sind. Dieser Zusammenhang wird von den Autoren als einer der wesentlichen Vorteile der Eigenbluttherapie im Gegensatz zur Fremdbluttransfusion bezeichnet. Es wurde folgender Zusammenhang berechnet: Durch das Einsparen von zwei oder mehr allogenen Erythrozytenkonserven kann der

durchschnittliche Krankenhausaufenthalt um 1,4 Tage verkürzt werden. Unter dieser Sichtweise gewinnt die Eigenbluttherapie bezüglich Kosten/Nutzen-Aspekten sehr an Bedeutung. Tatsache aber ist, dass in Deutschland durch die herstellungsbedingte Zentrifugation der Vollblutkonserve ein Buffycoatfreies Erythrozytenkonzentrat hergestellt werden kann. Durch zusätzliche Leukozytenfiltration werden eventuelle Restleukozyten aus dem Erythrozytenkonzentrat entfernt. Inwieweit diese Qualitätsverbesserung des allogenen Blutes die oben beschriebene durch Fremdblut verursachte postoperativ erhöhte Infektionsrate vermindert, ist durch kontrollierte Studien bisher noch nicht geklärt. Es ist aber davon auszugehen, dass der von Healy et al. beschriebene Vorteil der Eigenblutspendetherapie durch diesen Zusammenhang erheblich an Substanz verliert.

4.8. Vollblut versus Separation bei der Eigenblutproduktion

Die Auftrennung von homologem Blut in Blutkomponenten gilt in Deutschland aus guten Gründen seit einigen Jahren als transfusionsmedizinischer Standard ¹⁰⁹. Die wichtigsten Gründe sind hierfür die Vermeidung vor allem der immunologischen Effekte des Buffycoat (BC) und der Bedarf nach gesonderter Verwendung der nicht erythrozytären Blutbestandteile, insbesondere von gefrorenem Frischplasma. Inzwischen wird die Auftrennung in Komponenten jedoch auch für Eigenblut gefordert, obwohl die genannten Gründe hier nicht zutreffen und mit der Auftrennung erhebliche logistische Probleme und vermehrte Kosten verbunden sind ¹¹⁰. Die meisten Patienten, für die die Eigenblutspende in Frage kommt, benötigen in der Regel zum Ausgleich ihres perioperativen Blutverlustes nur die Erythrozyten. Daher sollte der transfusionsmedizinische Standard für diese Patienten in erster Linie von den Qualitätsmerkmalen der Erythrozyten abhängig gemacht werden. Trotz der erheblichen Fortschritte in der Präparation von Erythrozytenkonzentraten erreichen die heute für die homologe Transfusion verwendeten Standardpräparationen keine höhere

therapeutische Effektivität – erkennbar an der 24 Stunden Überlebensrate der transfundierten Erythrozyten – als Vollblut. Die geringfügig höhere Kaliumbelastung im Vollblut stellt bei der Transfusion von wenigen Einheiten kein klinisch relevantes Problem dar. Der größte Teil möglicher Nebenwirkungen von Vollblut ist für Eigenbluttransfusionen nicht relevant oder vergleichbar mit denen homologer Erythrozytenkonzentrate. Möglicherweise kann der Leukozytengehalt von Vollblutkonserven auch bei der autologen Transfusion aufgrund akkumulierter Zytokine zu nichthämolytisch fieberhaften Transfusionsreaktionen führen. Prospektive Studien über die Häufigkeit und Schwere solcher Reaktionen fehlen zur Zeit; sie dürften aber aufgrund der bisherigen Kenntnisse selten und harmlos sein ⁹⁴. Für die Möglichkeit, dass auch der autologe Buffycoat immunsuppressiv wirken könnte, gibt es keinerlei Belege. Empfehlungen zur Verwendung Buffycoatreier autologer Erythrozytenkonzentrate bei Tumorkranken liegen rein theoretische Überlegungen zu Grunde. Ob die Gefahr der bakteriellen Kontamination von Blutkonserven schon durch Entfernung des Buffycoat reduziert werden kann, erscheint eher zweifelhaft ¹¹¹.

4.9. Gemessener Einfluss indirekter Faktoren auf die Eigenblutspende

4.9.1. „Patients Willingness to pay“

Die Bereitschaft der Patienten für die Eigenblutspende zu zahlen, wurde in einer Studie von Lee et. al ¹¹⁶ anhand des im Methodenteil vorgestellten Fragebogens getestet (siehe 3.6.2. Kontingente Wertermittlung, Seite 60). Aus der Analyse der 135 verwertbaren Fragebögen wurde deutlich, dass der Großteil der Patienten bereit ist, selbst für die Eigenblutspende zu zahlen. Diese Bereitschaft hing signifikant mit der Angst vor einer Fremdblut Transfusion und der Gehaltsstufe der Befragten zusammen. 50% der Befragten wollte 913 \$ oder mehr bezahlen, um an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen zu können. Trotz der den

Befragten im Fragebogen dargestellten Fakten zur stark verbesserten Sicherheit von Fremdblutkonserven tendierten die Patienten sehr stark zur Eigenblutspende. Dieses Phänomen wird in verschiedenen Studien durch psychologische Faktoren erklärt, die nicht in Einklang mit rationalen Fakten bezüglich des Risikos zu bringen sind ^{91, 204, 149}.

4.9.2. Einfluss von Risikoinformationen auf die Zahlungsbereitschaft von Eigenblutspendern

Den Einfluss der Risikoinformation auf die Zahlungsbereitschaft von Eigenblutspendern darzustellen, wurde in einer 1998 erschienenen Studie von Lee et al. ¹¹⁷ untersucht (zur Methodik dieser Studie siehe 3.6.3. Einfluss von Risikoinformation auf die Zahlungsbereitschaft von Eigenblutspendern, Seite 62).

Man stellte fest, dass die bezüglich der Risikowahrscheinlichkeiten uninformierten Patienten eine recht große Verteilungskurve bei der Risikobeurteilung der Transfusionsrisiken hatten. Dementsprechend weitläufig waren die Unterschiede bei der Zahlungsbereitschaft für die Eigenblutspende. Bei der Untersuchung, ob über die tatsächlichen Transfusionsrisiken informierte Patienten auch noch bereit sind für die Eigenblutspende zu zahlen, wurden folgende Feststellungen ermittelt:

Durch die Gegenüberstellung mit den tatsächlichen Transfusionsrisiken reduziert sich die vorher festgestellte erhebliche Variation der Bereitschaft der Eigenblutspender, für die Eigenblutspende selber zu zahlen. Bei informierten Patienten wurde eine geringere Bereitschaft festgestellt, für die Eigenblutspende selbst aufzukommen. Die uninformierten Patienten überschätzten tendenziell die Gefahren der Fremdbluttransfusion. Daraus folgt, dass der Median der „willingness to pay“ bei den informierten Patienten 750 bis 1.100 \$ betrug und bei den uninformierten Patienten mit 800 bis 1.900 \$ gemessen wurde. Die Bereitschaft für die Eigenblutspende zu bezahlen, war signifikant abhängig von dem zu erwartenden Transfusionsrisiko, dem Einkommen der befragten Person und der Angst vor einer Transfusion.

4.9.3. Motivation von Eigenblutspendern

Mit der im Methodenteil beschriebenen Fragebogentechnik (siehe 3.6.4. Analyse der Motivation von Eigenblutspendern, Seite 63) wurden die Motivationen und das Wahrnehmungsvermögen der Eigenblutspender untersucht:

In der Studie von Domen et al.³⁵ sagten 20% der 110 befragten Eigenblutspender, dass sie wegen der Angst vor Infektionen zur Eigenblutspende gehen würden. 68% gingen wegen der Empfehlung ihres Arztes zum Spenden. Nur 18% hatten die Eigenblutspende von sich aus initiiert. Über 90% der Befragten fühlten sich durch ihren Arzt über die bevorstehende Operation und die damit zusammenhängende Möglichkeit einer Bluttransfusion gut beraten. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (97%) würde, auch wenn das Risiko einer HIV-Infektion durch Fremdblut Transfusion gegen 0 gehen würde, an einem Eigenblutspendeprogramm teilnehmen. Für 45% der an der Befragung Teilnehmenden war es generell die erste Blutspende. 65% aus dieser Gruppe wollten sich in Zukunft als Blutspender zur Verfügung stellen.

Bei der 2001 veröffentlichten Untersuchung von Moltzan et al.¹³⁷ wurden 100 Eigenblutspender anhand eines Fragebogens bezüglich ihrer Motivation befragt. Die Teilnehmerpopulation galt als gut ausgebildet und bezüglich der bevorstehenden Operation als gut informiert. Auch in dieser Studie wurde die Mehrzahl der Spender durch ihren Arzt auf die Möglichkeit der Eigenblutspende hingewiesen. Die eigentliche Entscheidung zu spenden kam aber von den Patienten selbst und wurde nur noch durch die Aufklärung durch den behandelnden Arzt bestätigt. Die Patienten hatten sehr große Angst vor einer HIV-Übertragung oder Hepatitis-C-Infektionen, auf die sie anhand des großen Medieninteresses in den 80er Jahren aufmerksam geworden waren. Der Großteil der Patienten glaubte, dass das Risiko einer Infektionsübertragung durch Fremdblut größer sei als das Risiko einer Transfusionsreaktion. Zusätzlich fanden es die Befragten besser - wenn sie schon eine Fremdblutspende bekommen müssten - diese von jemandem zu erhalten, den sie persönlich kennen.

4.10. Entwicklung eines entscheidungstheoretischen Ansatzes

In der von uns durchgeführten Literaturanalyse wurden bezüglich eines entscheidungstheoretischen Ansatzes bei Fremdblut sparenden Maßnahmen drei Studien entdeckt, deren Vorgehensweise und Ergebnisse im Folgenden beschrieben werden soll. Zur in dieser Arbeit diskutierten präoperativen Eigenblutspende als alleinige Fremdblut sparende Maßnahme existierte zur Zeit unserer Analyse laut Web-Spurs-Analyse im Internet ²¹⁶ nur das Entscheidungs Analyse Modell von Sonnenberg et al. ¹⁸².

Zur Einsparung von Fremdblut und einem damit verminderten Risiko einer Hepatitis-C-Infektion durch den Einsatz von Erythropoietin in Kombination mit der präoperativen Eigenblutspende existiert eine Entscheidungsbaumanalyse von Woronoff-Lemsi et al. ²¹⁴. Bei dieser Analyse wurden die Daten von 95 Patienten verwendet, die sich einer totalen Hüftkopfersatz Operation unterzogen. Diese Daten stammen aus der Studie von Biesma et al. ¹¹ und basieren auf der Transfusionspraxis und den Daten des französischen Gesundheitssystems. Untersucht wurde, ob der Gebrauch von Erythropoietin zusätzlich zur Eigenblutspende einen Einfluss auf eine Hepatitis-C-Erkrankung hat. Das Risiko, bei einer Transfusion von Fremdblut den Hepatitis C Virus zu übertragen, wurde mit 8,26 pro eine Million transfundierter Konserven beziffert. Der resultierende Entscheidungsbaum zeigt die jeweiligen Risiken einer Hepatitis-C-Übertragung durch Fremdblut an, und ob trotz Eigenblutspende oder Eigenblutspende plus Erythropoietingabe transfundiert werden musste. Diese zwei verschiedenen Wege beziehungsweise Äste wurden zusätzlich durch die Anzahl der stattgefundenen Eigenblutspenden differenziert.

Die Autoren der Studie merken zu dem vorgestellten Entscheidungsbaummodell kritisch an, dass zur Beurteilung der Effektivität von Erythropoietin als Zusatz zur Eigenblutspende nur einer der vielen Parameter, nämlich Hepatitis C, untersucht wurde. Des Weiteren musste, durch das Entscheidungsbaum-Modell bedingt, die

Anwendung zusätzlicher Fremdblut sparender Maßnahmen, wie zum Beispiel präoperative Hämodilution oder intraoperative maschinelle Autotransfusion, bei der Bewertung außer Acht gelassen werden.

Zur Einsparung von Fremdblut und einem damit verminderten Risiko einer Hepatitis- beziehungsweise HIV-Infektion durch den Einsatz einer maschinellen Autotransfusion mittels Cell-Saver verwendet die Studie von Huber et al.⁸⁷ eine Entscheidungsbaumanalyse. Hierbei werden die Daten von 168 Patienten verwendet, die an einem infrarenalen Bauchaortenaneurysma operiert wurden. Der Entscheidungsbaum wurde anhand der Komplikationen, die mit einer Fremdbluttransfusion und der Verwendung von intraoperativer Autotransfusion (Cell-Saver) einher gehen, gebildet. Das Transfusionsregime bei derartigen Operationen wurde durch eine Retrospektiv-Untersuchung aller elektiven infrarenalen Aortenrekonstruktionen ermittelt. Das Risiko der Fremdbluttransfusion assoziierten Komplikationen, ausgedrückt in Dollar und in quality-adjusted life years (QALY), wurde der aktuellen Literatur und Expertenbefragungen entnommen. Die Kosten der Fremdblutherstellung beziehungsweise der intraoperativen Autotransfusion mittels Cell-Saver wurden aus den eigenen Daten des untersuchten Krankenhauses ermittelt. Der Schwellenwert für die Kosteneffektivität wurde mit 50.000\$/QALY festgelegt.

In der im Anhang des Artikels beigefügten Diskussion wurde die Festsetzung der Produktionskosten für Fremdblut und intraoperative Autotransfusion kritisiert. Auch der Schwellenwert für die Kosteneffektivität von 50.000\$/QALY war Bestandteil der Kritik. Weiterhin wurde die in der Analyse nicht mit einbezogene Möglichkeit des alleinigen intraoperativen Sammelns des bei der Operation anfallenden Blutes kritisiert. Bei dieser Vorgehensweise besteht nämlich die Möglichkeit, erst bei Erreichen einer suffizienten Menge an gesammeltem Blut den teuren Filtrationsprozess zu starten. Wird die für sinnvoll erachtete Menge an gesammeltem Blut nicht erreicht, muss das teure Blutaufbereitungsset nicht benutzt werden und geht somit nicht mit in die Kostenberechnung ein.

In der von Sonnenberg et al. 2003 publizierte Studie ¹⁸² werden die Daten seiner 1999 veröffentlichten Markov-Analyse zur Kosten/Nutzen-Effektivität der Eigenblutspende ¹⁸³ auf den heutigen Stand gebracht. In dieser Analyse wird eine Markov Kohorten Simulation verwendet, bei der ein Kosten/Nutzwert-Modell nach Detsky et al. ³² impliziert ist (Beschreibung im Methodenteil 3.8.2. Rahmenbedingungen und Schritte der Entscheidungsanalyse, Seite 71). Das Computerprogramm „Decision Maker“ ¹⁸⁴ wird verwendet. Dem Gedankenmodell wird ein 65-jähriger Patient zu Grunde gelegt, der sich einer totalen Hüftgelenkersatz-Operation unterzieht. Die Grundentscheidung besteht aus der Teilnahme an einem präoperativen Eigenblutspendeprogramm oder der Nichtteilnahme. Das Modell impliziert akute postoperative Effekte, wie zum Beispiel Fremdbluttransfusion, Transfusionskomplikationen, akute Infekte mit Viren und postoperative bakterielle Infekte. In Abzweigungen des Modells werden die Behandlungsszenarien von zum Beispiel akuter und chronischer Hepatitis als auch die des hepatozellulären Karzinoms dargestellt. Zusätzlich werden die Behandlungswege einer HIV-Infektion bis zum Stadium AIDS dargestellt und mit in die Analyse einbezogen. Vorausgesetzt wurde, dass die Art der Transfusion keinen Einfluss auf die Mortalität der eigentlichen Operation hat.

Die Effektivität der unterschiedlichen Transfusionsverfahren wird mittels QALY`s dargestellt. Die medizinischen Behandlungskosten orientieren sich in dieser Studie am Kostenindex des amerikanischen Gesundheitssystems von 1997. Die Lebenserwartung wurde durch spezielle altersspezifische Mortalitätsraten ermittelt ²⁰¹. Bestimmten Erkrankungen, wie zum Beispiel HIV oder Hepatitis, wurde dann nach einem Modell von Beck et al. ⁸ eine zusätzliche Mortalitätsrate hinzugefügt. Lebensqualitäten wurden, wenn wie bei HIV ¹⁹⁸ bzw. chronischer Hepatitis, Leberzirrhose und beim hepatozellulären Karzinom ²¹² als statistische Daten vorhanden, in die Analyse mit einbezogen. Die zur Kosten/Nutzen-Rechnung erforderliche Prognose bei HIV Infektion wurde durch das Einbeziehen eines bereits veröffentlichten Modells ¹²⁸ in die Simulation gegeben. Bei diesem Modell wurden die unterschiedlichen CD4-Populationen und deren zahlenmäßige Expression

und die Entwicklung von AIDS-Symptomen zur Kosten/Nutzen-Begutachtung herangezogen.

Bei der Analyse der Markov-Simulation von Sonnenberg et al. wurden von uns folgende Kritikpunkte im Vergleich mit den in dieser Arbeit vorgenommenen Untersuchungen gefunden:

- Transfusions-Reaktion: nur sogenannte „minor“ Reaktionen (siehe 4.5.1.1. Unverträglichkeitsreaktionen, Seite 99) wurden in die Studie mit einbezogen, da „major“ Reaktionen (siehe 4.5.1.4. Transfusionsassoziiertes Lungenversagen, Seite 101) nicht in der untersuchten Population beobachtet wurden.
- Transfusionsgegebenheiten bei Hüftkopfersatzoperationen: Die in der Studie untersuchte Population wurde einer „Mayo Clinic Study“ entnommen. 332 Patienten erhielten entweder allogenes Blut, autologes Blut oder autologes und allogenes Blut ⁹⁸.
- Transfusions-assoziierte virale Infektion: Die Daten entsprechen den momentan aktuellen Studien (siehe Anhang 2: Werte zur Berechnung der Entscheidungsanalyse, Seite 171).
- Prognose von akuter Hepatitis: Die Daten entsprechen den momentan aktuellen Studien (siehe Anhang 2: Werte zur Berechnung der Entscheidungsanalyse, Seite 171).
- Chronische Hepatitis, Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom: Die Daten entsprechen momentan aktuellen Studien (siehe Anhang 2: Werte zur Berechnung der Entscheidungsanalyse, Seite 171).
- Bakterielle Infektionen, die aufgrund einer Fremdblut Transfusion zu Stande kamen: Die Daten für das relative Risiko einer bakteriellen Infektion aufgrund einer Fremdbluttransfusion wurden für die Markov-Simulation aus zwei randomisierten Studien entnommen. Diese Studien enthalten Patientenpopulationen, die sich einer kolorektalen Operation bei der Erkrankung eines Kolonkarzinoms unterzogen: Busch et al. ²⁸ untersuchten 475 Patienten, die randomisiert entweder an einem Eigenblutspendeprogramm teilnahmen oder nicht. Er fand keine Unterschiede bei den postoperativen Infektionen der beiden Gruppen. In der Studie von Heiss et al. ⁸¹ wurden 120 Patienten nach gleicher Operation bezüglich

der Unterschiede bei der bakteriellen Infektionsrate nach Fremdblut- bzw. Eigenbluttransfusion untersucht. Es wurde ein mit 2,6 erhöhtes relatives Risiko für die Fremdblutgruppe herausgefunden, an einer behandlungsbedürftigen bakteriellen Infektion zu erkranken. Die von Heiss et al. propagierten Daten, die in den Entscheidungsbaum von Sonnenberg et al. eingebracht wurden, stellen nicht den Status quo der wissenschaftlichen Entwicklung dar; Die bei seiner Analyse verwendeten Fremdblut-Erythrozytenkonzentrate waren nämlich nicht leukozytenfiltriert. Das Verfahren der Leukozytenfiltration gehört heutzutage aber zum üblichen Herstellungsstandard bei Erythrozytenkonzentraten. Die im Entscheidungsbaum von Sonnenberg verwendeten Daten bezüglich der bakteriellen Infektionsrate nach Fremdbluttransfusion sind dementsprechend nicht korrekt.

4.11. Entscheidungsbaumanalyse

Der nachfolgend dargestellte Entscheidungsbaum wurde anhand der im Methodenteil auf Seite 71 beschriebenen Vorgehensweise von uns entwickelt. Er enthält die verschiedenen möglichen Ereignisse, die mit einer Eigen- und Fremdblut Transfusion assoziiert sein können. Die zu den jeweiligen Ästen gehörenden Wahrscheinlichkeiten sind auf Seite 171 zu entnehmen.

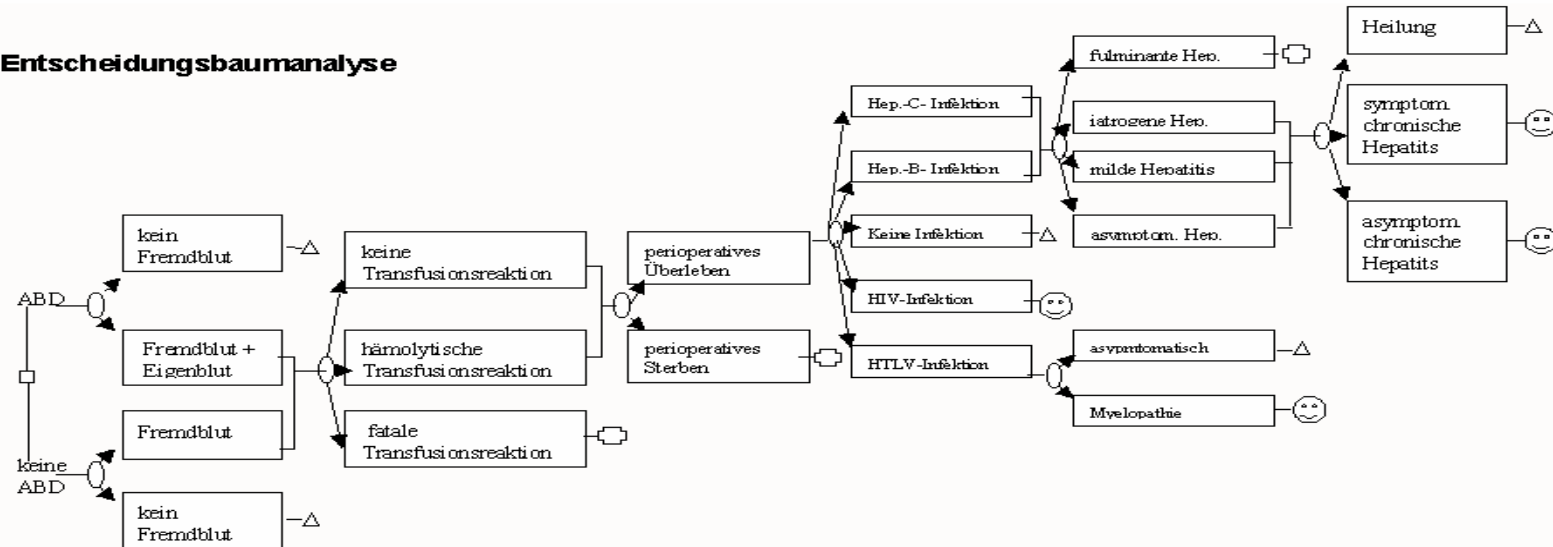
Mit Hilfe dieses Entscheidungsbaumes werden Investitionsketten bei der Eigen- und Fremdblutspende graphisch dargestellt. Der Zweck des Baumes besteht darin, den optimalen Weg durch den Entscheidungsbaum zu finden, d.h. den Weg zu identifizieren, bei dessen Verfolgung der Erwartungswert der Zielgröße maximiert wird. Das Ziel der von uns gebildeten Entscheidungsanalyse ist die Auswahl einer Handlungsstrategie bezüglich des Einsatzes beziehungsweise des Nichteinsatzes der Eigenblutspende nach Gewichtung der medizinischen Nutzen, Risiken und gegebenenfalls Kosten der verschiedenen Handlungsalternativen.

Eine Berechnung der verschiedenen Investitionsketten aus dem Entscheidungsbaum heraus konnte in dieser Arbeit nicht vorgenommen werden. Das dafür notwendige Datenmaterial bezüglich der Risiko/Nutzen-Verhältnisse von mit der Vollblutmethode hergestelltem Eigenblut (siehe Seite 120) ist momentan noch nicht vorhanden. Für die anzuhängenden Markovanalysen bei der HIV-Infektion und der symptomatischen chronischen Hepatitis sind entsprechende Daten vorhanden (siehe Seite 171). Die dem Baum anzuhängenden Markov-Analysen zur Myelopathie und zur asymptomatischen chronischen Hepatitis werden zur Zeit vom Harvard Risk Analysis Center in Boston entwickelt und waren bei Erstellung dieser Arbeit noch nicht verfügbar.

Der vorliegende Entscheidungsbaum wurde in Absprache mit Herrn Uwe Siebert, einem Mitarbeiter des Harvard Risk Analysis Center, Boston,

entwickelt. Der Baum repräsentiert die zu diesem Thema vorhandenen aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnisse. Er kann daraus folgend bei Einsetzen der entsprechenden Daten eine realistische Einschätzungsmöglichkeit des Risikoprofils der Eigenblutspende in Deutschland geben und wird von uns für folgende zu diesem Thema entstehende Analysen in Deutschland empfohlen.

Entscheidungsbaumanalyse



Die Entscheidungsbaumanalyse beinhaltet alle möglichen Ereignisse, die mit einer Eigen- und Fremdbluttransfusion assoziiert sein können. Das Viereck □ repräsentiert die Entscheidung zur Eigenblutspende. Die Ellipse ○ spiegelt die Transfusionstherapien wider, die entstehen können. Das Dreieck △ spiegelt das Outcome unabhängig von Operations- und Transfusionszwischenfällen wider. Das Kreuz ⊕ zeigt die Mortalität, die aus der Operation bzw. den transfusionsbedingten Komplikationen entsteht. Der Smiley 😊 beinhaltet Prozesse, die mit Markov-Analysen berechnet werden.

ABD= autologous blood donation; Hep.=Hepatitis; asymptom.=asymptomatisch; symptom.=symptomatisch

Abbildung 10: Entwurf eines Entscheidungsbaumes zur Beurteilung der Eigenblutspende in Deutschland

5. Diskussion

5.1. Anwendung des Verfahrens der präoperativen Eigenblutspende im internationalen Vergleich anhand aktueller Studiendaten.

Mehr als 4% der in Europa verabreichten Bluttransfusionen wurden im Jahr 2000 mittels Eigenblutspende gewährleistet ¹⁴¹. In den Vereinigten Staaten lag der dementsprechende Anteil bei 5% ¹⁹¹. In der von Politis et al. ¹⁴¹ erarbeiteten internationalen Vergleichsstudie wird der Bundesrepublik Deutschland zusammen mit Italien und Frankreich im europäischen Vergleich der größte Verbrauch an Eigenblutkonserven zugewiesen. Andere Staaten mit einem relativ hohem Verbrauch an autologen Blutprodukten fanden sich vor allem in Zentraleuropa. Die skandinavischen Länder dagegen zeigten in dieser Studie eine sehr niedrige Anwendungsrate für die Eigenblutspende. Nach den Gründen für dieses Vorgehen befragt, gab zum Beispiel Dänemark, - dort gibt es keine Eigenblutspende -, die schlechte Kosteneffektivität bei der Infektionsprävention an. Norwegen, das ebenfalls keine Eigenblutspende durch das Gesundheitswesen anbietet, begründet diese Vorgehensweise mit der Sicherheit des nationalen Blutpools. Die gleiche Begründung galt bisher für England. Jetzt aber werden diese Vorgehensweise und die Begründung durch das Eintreten der Kreutzfeld-Jakob-Krankheit neu überdacht ¹.

5.2. Der Deutsche Weg

In der Zeit der intensiven Diskussion über die Sicherheit der Blutprodukte Mitte der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts hat die Eigenblutspende an Bedeutung in Herstellung und in Anwendung stark zugenommen. In Deutschland hat sich in der Zeit von 1993 bis 1995 das

Aufkommen an Eigenblutspenden um 100.000 Einheiten auf 235.000 Einheiten erhöht. Die Zahlen des Jahres 2000 verzeichnen mit 197.063 entnommenen Einheiten zwar einen leichten Rückgang, zeigen aber eine Stabilisierung auf relativ hohem Niveau. Gleichzeitig betrug die Gesamtzahl der bei autologen Patienten verwendeten Blutbestandteile 329.085 Einheiten, einschließlich Thrombozyten und Frischplasma¹⁷⁸.

Mit welchen Begründungen lässt sich das Vorgehen des „deutschen Weges“ als suffizient oder insuffizient belegen? Gibt es im Rahmen der durch den Mangel an Ressourcen angespannten gesundheitspolitischen Situation Möglichkeiten, durch ein Evidenz basiertes Vorgehen die autologe Spendesituation zu untersuchen und dann eventuell zu verbessern? Durch eine vom Bundesgesundheitsministerium geförderte Studie wurde unter anderem deutlich, wie unterschiedlich die Transfusionspraxis in den verschiedenen Versorgungsstufen des Krankenhauswesens in Deutschland ist^{85, 52}. Fremdblut sparende Methoden wurden in den verschiedenen Zentren sehr unterschiedlich angewandt. Der Hämoglobin-Wert, der als Indikation zur Transfusion angenommen wurde, unterschied sich stark in den verschiedenen Zentren. Diese doch erheblichen Unterschiede in der Transfusionspraxis machten den enormen Bedarf an evidenzbasierten Untersuchungen deutlich. Gleichzeitig muss der finanziell angespannten Lage des Gesundheitswesens Rechnung getragen werden. Dabei sollten die Ansprüche und Bedürfnisse der Patienten nicht außer Acht gelassen werden.

Die vorliegende Arbeit versucht, den aktuellen Stellenwert der Eigenblutspende durch die Darstellung und Interpretation der momentan vorhandenen Studienlage zu eruieren. Dabei soll besonders auf sogenannte neue Verfahren der Evaluation von gesellschaftlichem Nutzen eines Verfahrens eingegangen werden. Gegensätzlich zu dem bisherigen von streng medizinisch-wissenschaftlichen Untersuchungsmethoden geprägten Meinungsbild sollen in dieser Arbeit neue Möglichkeiten der Betrachtungsweise eines medizinischen Verfahrens und seines gesellschaftlichen beziehungsweise gesundheitsökonomischen Nutzens aufgezeigt werden. Dabei wird nicht nur auf die für das Verfahren

Eigenblutspende existierende Studienmethodik eingegangen, sondern es werden auch Vorgehensweisen für geeignete Untersuchungsmethoden präsentiert und zum Teil auch bezüglich der Eigenblutspende angewandt.

5.2.1. Die Vollkostenrechnung

Die Aufgabe einer Vollkostenrechnung, wie in dieser Arbeit in Abschnitt 4.4.3. Differenzierte Darstellung der Kostenarten sowie Gesamtkosten für die Eigenblutspende (EBS) und Kostenvergleich von autologem (AEK) und homologem Erythrozytenkonzentrat (HEK) auf Seite 96 beschrieben, ist nach Schierenbeck ¹⁶⁰ unter anderem die Ermittlung von Selbstkostenpreisen. Somit erlaubt diese Untersuchung eine betriebswirtschaftliche Bewertung der Eigenblutspende im Vergleich zu homologen Blutprodukten. Diese Form der Kostenanalyse entspricht einer Kosten/Kosten-Studie ¹⁶⁹. Derartige Berechnungen sind die Voraussetzung, um weiterführende Studien, wie beispielsweise Kosten/Nutzen-Analysen (zum Beispiel Kosten pro qualitätsbezogenes Lebensjahr) durchzuführen ²¹¹. Auf unsere Untersuchung bezogen ergibt sich die Fragestellung, ob die autologe Transfusion unter gesundheitsökonomischen Aspekten eine sinnvolle Maßnahme ist. Dies wurde beispielsweise von Goldfinger et al. 1994 in einer Analyse des englischen Transfusionswesens untersucht ⁶¹. In dieser Studie wurde insbesondere auf die Vermeidung von volkswirtschaftlichen Folgekosten infolge Verminderung beziehungsweise Vermeidung von durch Transfusionen vermittelte Komplikationen eingegangen.

Nachteil jeder Vollkostenrechnung ist jedoch, dass die erhaltenen Daten jeweils für die zu Grunde liegenden Bedingungen gelten und wegen ganz unterschiedlicher struktureller Voraussetzungen nicht ohne weiteres auf andere Verhältnisse (in diesem Fall auf das deutsche Transfusionswesen) zu übertragen sind.

Die von uns gemessenen Vollkosten für ein autologes Erythrozytenkonzentrat (AEK) liegen um ca. 20% niedriger als für ein homologes Erythrozytenkonzentrat (HEK). Dieser Unterschied ist unter anderem dadurch bedingt, dass die HEK's innerhalb der Klinik, bevor sie

transfundierte wurden, im Durchschnitt zweimal gekreuzt und bereitgestellt wurden, während die AEK`s nur spenderbezogen transfundiert werden. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die von uns errechneten Vollkosten für ein AEK nur die Herstellungskosten betreffen. Nach Finkler ist bei den Kosten jedoch zwischen „costs“ (Herstellungskosten) und „charges“ (Verkaufspreis an Dritte bzw. Einkaufspreis von Dritten) ⁴⁹ zu differenzieren.

5.2.1.1. Kostenäquivalenzbewertung

Die Darstellung der Vollkosten für ein AEK kann in ihrer Kostenäquivalenz zu denen der HEK`s nur dann richtig bewertet werden, wenn der Erythrozytennettogewinn eines AEK sowie deren Verfall- und Verwerfrate mit in die Analyse einbezogen werden. Der Nettozuwachs an Erythrozyten, der durch die Stimulation der Blutentnahme bei autologen Spendeprogrammen mit Mehrfachspenden zu Stande kommt, wird in der Literatur mit lediglich 60 bis 70% des entnommenen Erythrozytenvolumens beschrieben ^{96, 67}. In diesem Zusammenhang wurde durch eigene Berechnungen im Rahmen einer Multizenter Studie ein Nettozuwachs des Erythrozytenvolumens bei Eigenblutspende von ca. 50% bei Zweifachspende unter Zuhilfenahme des im Anhang beschriebenen Rechenmodells errechnet (Anhang 3: Blutverlustberechnungen und Nettogewinn an Erythrozyten bei Eigenblutspende, Seite 172) ⁵². Somit liegen die von uns berechneten Äquivalenzkosten eines AEK`s schlussendlich um ca. 70% über den Kosten eines HEK`s.

In der Literatur werden folgende Kostenangaben für autologe Konserven angegeben: Mit 189 EUR pro 1000 ml werden die Kosten von Georgi et al. angegeben ⁵⁴. Unklar bleibt in der Studienbeschreibung, ob es sich hierbei um Vollblutkonserven oder um Hämosterisationsprodukte handelt. Die Studie enthält keine Angaben, ob routinemäßige Bestimmungen der Infektionsparameter mit in die Berechnung eingegangen sind. Eine Äquivalenzdarstellung bezüglich des Nettozuwachses der Erythrozytenmenge wurde nicht durchgeführt. Bei der von Möhlmann beschriebenen Untersuchung stellte sich eine Kostendifferenz von 123

EUR zugunsten des autologen Erythrozytenkonzentrates heraus¹³⁶. Nicht mit eingegangen in die Berechnung sind die Fixkosten bezüglich Personalaufwand, Gerätewartung und Qualitätskontrollen, weswegen diese Berechnung für eine gesamtwirtschaftliche Beurteilung nicht zu verwerten ist. Bormann et al¹⁷ ermittelten anhand von 1020 untersuchten AEK`s in einer Vollkostenrechnung für ein AEK eine Kosteneinsparung von 78 EUR gegenüber einem HEK. Die mengenmäßige Zunahme an Erythrozytenmasse durch den Spendevorgang wurde nicht durch eine Äquivalenzanalyse mit in die Berechnung einbezogen. Des Weiteren wurde nicht auf die Einbeziehung der Verfallsrate der AEK`s eingegangen. Von Roberts et al. wurde unter Berücksichtigung der Verfall- bzw. Verwerfrate ein Kostenaufwand von 189 \$ für zwei AEK`s im Vergleich zu 208 \$ für zwei HEK`s ermittelt¹⁵⁶. Die Arbeitsgruppe um Goodnough ermittelte für Patienten mit radikaler Prostatektomie fallbezogene Kosten zwischen 83 \$ und 303 \$⁶⁶.

Bezüglich der Verwerf- beziehungsweise Verfallsrate der autologen Erythrozytenkonzentrate werden in der Literatur Werte von 40 - 50% angegeben^{17, 66, 68}. In einer betriebswirtschaftlichen Analyse müssen die Herstellungskosten der nicht transfundierten Präparate zu denjenigen der tatsächlich transfundierten Einheiten hinzugezählt werden. Die von Bormann et al.¹⁷ propagierte Vorgehensweise, nur die Kosten, die durch das Verfahren der Eigenblutspende durch nicht gegebene Fremdblutkonzentrate eingespart wurden, in die Berechnung mit einzubeziehen, können wir im Rahmen einer gesamtwirtschaftlichen Analyse nicht akzeptieren. Bei diesem von Bormann vorgestellten Vorgehen würden nämlich nur die transfundierten Eigenbluteinheiten und nicht alle hergestellten autologen Konserven bei der Kostenrechnung berücksichtigt. Diese Vorgehensweise führt besonders bei hoher Verfall- und Verwerfrate zu enormen Verzerrungen bei der Kostenbewertung. Die von Singbartl et al.¹⁷⁹ angegebene Verfallsrate von 5% wird von der Arbeitsgruppe mit einer hohen Retransfusionsrate begründet, die durch den Einsatz der autologen Konzentrate auch als alleiniges Volumenersatzmittel zu Stande kommt. Diese Vorgehensweise entspricht

unserer Meinung nicht dem Standard des im Transfusionsgesetz vorgeschriebenen transfusionsmedizinischen Vorgehens in Deutschland. Dort ist die Transfusion von autologen Präparaten nämlich ausdrücklich nur bei Erreichen von Transfusionskriterien vorgesehen. Eine Transfusion von autologen Präparaten als alleinigem Volumenersatz, ohne die Diagnose eines Mangels an Sauerstoffträgern (Hämoglobin) beziehungsweise ohne gerinnungstherapeutische Notwendigkeit, ist aus transfusionsmedizinischer Sicht wegen der nicht ohne Gefahrenpotenzial einzuschätzenden autologen Transfusion (siehe Risikoprofil der Eigenbluttherapie, Seite 111) nicht zu akzeptieren. Die von Singbartl et al.¹⁷⁹ beschriebene Verfahrensweise ist kein Einzelfall, wie in der aktuellen Multizenterstudie von Frey et al.⁵² gezeigt wird, sondern kann eher als „übliche Vorgehensweise“ bezeichnet werden. In dieser Studie wurde anhand eines repräsentativen Querschnitts deutscher Krankenhäuser erarbeitet, dass ca. 40% der autologen Erythrozytenkonserven bei einem Hämoglobinwert > 8 mg/dl zurückgegeben werden. Dies entspricht nach aktueller Studienlage nicht dem „state of the art“ (siehe Abschnitt 4.5.2. Toleranz der normovolämischen Anämie als wichtigste Fremdblut sparende Maßnahme. Gibt es festlegbare Grenzen für die Indikation zur Bluttransfusion?, Seite 102).

5.2.2. Break-even-point Untersuchung

Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode der Break-even-point-Analyse stellt eine sinnvolle und notwendige betriebswirtschaftliche Vorgehensweise für hausinterne Untersuchungen dar. Im hier vorgestellten Fall führt sie jedoch leicht zu Fehlinterpretationen, da - wie in Abschnitt

4.4.4. Äquivalenzkostenrechnung von autologen versus homologen Erythrozytenkonzentraten, Seite 97 erläutert - der Erythrozytengehalt im autologen Erythrozytenkonzentrat sich stark von dem des homologen Produktes unterscheidet. Um trotzdem aussagekräftige Informationen zu erhalten, müssen daher zusätzlich die Äquivalenz-Stückkosten auf jeweils identischer Volumenbasis errechnet werden. Die Aussagen zu den

Äquivalenzkosten für die autologen Erythrozytenkonzentrate orientieren sich am möglichen Höchst- und Niedrigstwert. Dieses Vorgehen ist nach Schierenbeck ¹⁶⁰ sinnvoll wegen der „Proportionalisierung der fixen Kosten“. Dies bedeutet, dass eine Ableitung der Stückkosten (Kosten pro Mengeneinheit) aus den Kosten pro Zeiteinheit (Fixkosten) vorgenommen wird. Denn in einem solchen Fall werden die Kosten pro Zeiteinheit auf eine Bezugsgröße (hier im Beispiel Mengeneinheit) umdimensioniert, da die Bezugsgröße keinen ursächlichen Zusammenhang mit der Höhe der mengenunabhängigen Kosten zeigt ¹⁶⁰.

5.2.3. Markov-Kohorten-Simulation bzw. Entscheidungsbaum

Bei dem von Sonnenberg et al. beschriebenen Markov-Modell bezüglich der Kosten Effektivität der präoperativen Eigenblutspende lassen sich folgende Ergebnisse und Schlussfolgerungen ableiten ¹⁸²:

Die Untersuchungsmodalitäten der Markovanalyse können im Absatz 4.10. Entwicklung eines entscheidungstheoretischen Ansatzes, Seite 124, nachvollzogen werden. Der Schwellenwert für die Kosteneffektivität wurde mit 50.000 \$/QALY festgelegt. Die Analyse zeigte eine Kosteneffektivität der Eigenblutspende von 2750 \$/QALY. Bei der Sensitivitätsanalyse des Modells konnte auch bei großen Variationen der Mortalität und Morbidität der präoperativen Eigenblutspende der Schwellenwert für die Kosteneffektivität nie überschritten werden.

Als größter Benefit der autologen Transfusion wurde in dieser Markovanalyse, die für diesen Themenbereich ohne Konkurrenzstudien steht, die Vermeidung von bakteriellen Infektionen genannt. Der Anteil dieses Benefits bezüglich des Gesamtbenefits liegt bei 99,6%. Da die Studien der Analyse von Sonnenberg et al. bezüglich der bakteriellen Kontamination von Blutprodukten die bei uns mittlerweile vorgeschriebene und übliche „in-line-Leukozytendepletion“ außer Acht lässt, kann diese Analyse nicht auf das deutsche System übertragen werden.

In dieser Arbeit wurde in einer Kooperation mit der von Siebert et al. geleiteten Risk Analysis Group der Harvard University diesbezüglich ein Vorschlag für die Implementierung der aktuellen deutschen

transfusionsmedizinischen Verhältnisse in ein Markov-Analyse-Modell generiert (siehe Seite 129).

5.3. Maschinelle Autotransfusion: Mögliche Fremdblut sparende Alternative?

Die Methode der maschinellen Autotransfusion (MAT) wird im Abschnitt 4.5.5. Autotransfusion von Wundblut, Seite 109, beschrieben. In Deutschland wurden die ersten betriebswirtschaftlichen Studien für autologe Transfusionsverfahren anhand von Kostenanalysen zur maschinellen Autotransfusion durchgeführt. So zum Beispiel errechneten v. Bormann et al. im Jahre 1984 „eine Nettoeinsparung von 99.684 DM für 650 Patienten/Jahr durch den Einsatz von MAT“^{18, 19}. Zusätzlich zeigten sie in einer weiteren Studie auf, dass mit Erhöhung der Einsatzfrequenz (von 100 auf 200 Patienten/Jahr) und einer Retransfusion von drei durch MAT hergestellten Erythrozytenkonzentraten pro Patient die Kosteneffizienz der MAT deutlich verbessert wird (die Kosten sinken von ca. 150 auf ca. 115 DM)²⁰. Die von uns in der Literatur recherchierten Kostenäquivalenzwerte der MAT gegenüber der Fremdbluttransfusion betragen für die mit der MAT hergestellten autologen Einheiten ca. vier pro Set und Patient versus einem Fremdbluterythrozytenkonzentrat^{18, 19, 20, 179, 142, 193}. Die Arbeitsgruppe um Solomon et al. konnte beim Vergleich MAT versus Fremdblut bei großen Wirbelsäulenoperationen keine Kosteneffizienz der MAT aufzeigen. Diese Arbeitsgruppe stellte bei kardiochirurgischen Operationen bei 69% der Behandlungen und bei Aortenaneurysma Operationen bei 49% der Behandlungen keine Kosteneffizienz fest¹⁸¹. Diese Daten deuten darauf hin, dass weniger die Größe des operativen Eingriffs als vielmehr die Menge des Blutverlustes die MAT zu einer kosteneffizienten Alternative zur Fremdbluttransfusion macht. Diese Hypothese wird auch durch die 1997 erschienene Untersuchung von Berneck et al. bestätigt⁹. Diese Studie vernachlässigte aber die Fixkosten (z.B. Personalkosten) der Behandlung, die trotz des größeren Anteils der variablen Kosten (z.B. Materialkosten) bei dem Verfahren der MAT

unserer Meinung nach aber nicht zu vernachlässigen sind. In der Kostenanalyse von Singbartl et al.¹⁷⁹ zum Beispiel machte der variable Anteil der Kosten bei MAT ca. 75% aus.

Keine der von uns in der Literatur recherchierten Studien erwähnt in der Kostenanalyse die Möglichkeit, bei der maschinellen Autotransfusion vor Aufbauen und Spülen des teuren Filtrationssets erst so viel Wundblut über ein separates Sammelssystem zu sammeln, bis ein für ein kosteneffizientes Arbeiten ausreichendes Wundblutvolumen gesammelt ist. Erst dann das vollständige Autotransfusionsset aufzubauen und den Autofiltrationsvorgang zu starten, erscheint uns eine sehr kosteneffiziente Vorgehensweise.

5.4. Erythropoietin: Realistische Alternative zur Eigenblutspende?

Die wichtigsten Fragen eines rationellen Einsatzes von Erythropoietin in der operativen Medizin wurden kürzlich in der ISPO (The International Study of Peri-operative Transfusion) diskutiert und in einer Metaanalyse publiziert. Darin wird dezidiert dargelegt, dass durch den Einsatz von Erythropoietin bei elektiv-chirurgischen Patienten mit bestimmten Charakteristika (Ausgangshämatokrit, Blutvolumen, erwarteter Blutverlust) zusammen mit anderen Fremdblut sparenden Maßnahmen die Notwendigkeit einer Fremdbluttransfusion vermindert werden kann⁴⁸. Patienten mit einem Ausgangshämatokrit zwischen 33% und 39% sowie einem erwarteten Blutverlust zwischen 1.000 und 4.000 ml scheinen dabei von Erythropoietin am meisten zu profitieren. Die Expertenrunde war sich einig, dass die präoperative EBS-Erythropoietin-Kombinationstherapie von chirurgischen Patienten gut toleriert wird und deshalb für definierte Patienten das Risiko-Nutzen-Verhältnis dieser Therapieform akzeptabel ist. Mit der Kombination Erythropoietin-NVHD scheint dazu eine interessante zukunftsweisende Alternative bzw. eine geeignete Zusatztherapie zur Eigenblutspende gegeben zu sein.

Die Frage nach Dosierung, Applikationsart und -zeitintervall von Erythropoietin bei der autologen Blutspende kann nach dem heutigen Kenntnisstand nicht klar beantwortet werden. Es wurden Dosierungen von 100 bis 800 IU/kg Körpergewicht jeweils als Einzeldosis in völlig unterschiedlichen Intervallen (1 – 2-mal wöchentlich bis zu täglich) subkutan bzw. intravenös verabreicht. Nachfolgend graphisch dargestellte Studie von Sans et al. zeigt die besprochene Wirksamkeit von Erythropoietin in niedriger Dosierung eindrucksvoll.

Effektivität von Erythropoietin bei Niedrigdosierung im Rahmen der Eigenblutspende

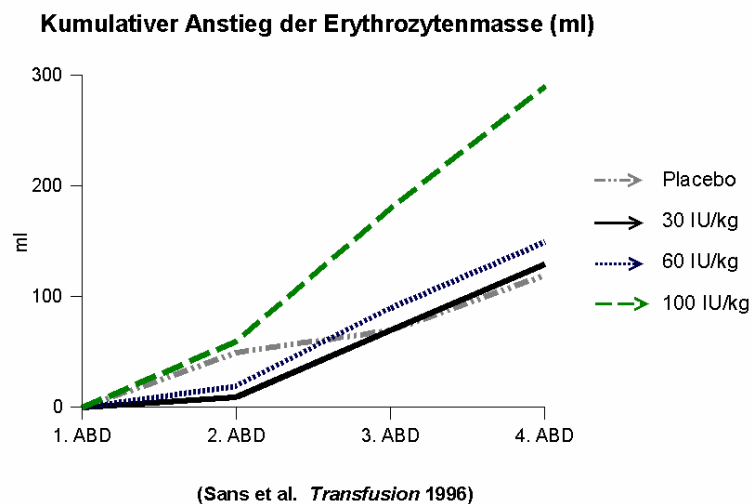


Abbildung 11: Präoperative Eigenblutspende unter Zusatz von Erythropoietin in unterschiedlich niedriger Dosierung

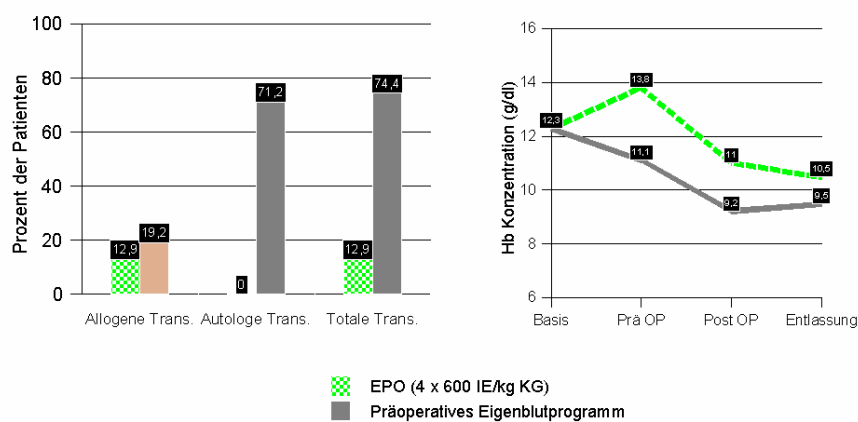
In verschiedenen klinischen Untersuchungen wurde deutlich, dass bei intravenöser Eisenapplikation niedrigere Erythropoietindosierungen ausreichen, während bei oraler Eisengabe höhere Erythropoietingaben notwendig sind.

In einer systematischen Untersuchung der veröffentlichten randomisierten Studien zur alleinigen Erythropoietin-Therapie wurden 18% der mit Erythropoietin behandelten orthopädischen Patienten versus 38% der Patienten aus der Kontrollgruppe mit Fremdblutkonzentraten

behandelt¹¹⁵. Über die optimale Dosierung einer alleinigen Erythropoietin-Therapie und die definitiven Risiken liegen bisher noch keine einheitlichen Daten vor. Die bezüglich des Kosten/Nutzen-Aspekts effektivste Therapie mit Erythropoietin als alleinige Therapieform scheint bei der präoperativen Behandlung anämischer Patienten zu liegen, bei denen ein substanzieller chirurgischer Blutverlust erwartet wird. Bei einer dabei anzustrebenden präoperativen Zielgröße von 45% Hämatokrit wurden deutlich weniger allogene Blutkonserven transfundiert. Patienten, bei denen ein komplexeres chirurgisches Verfahren mit einem großen substanziellen Blutverlust geplant wird, sollten mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Erythropoietin, EBS und auch einer NVHD behandelt werden⁶⁹. Eine „low dose“ Erythropoietin Therapie kombiniert mit NVHD wird nach Goodnough bezüglich der Kosten einer präoperativen Eigenblutspende mit drei abgenommenen Konserven gleichgestellt⁶⁹.

Die nachfolgend grafisch dargestellte, von Stowell et al. 1999 in Orthopedics publizierte Studie (siehe Abbildung 12) beschreibt die Sicherheit und Effektivität von Erythropoietin kontra präoperative Eigenblutspende. Insgesamt 490 Patienten, die sich einer elektiven totalendoprothetischen Gelenkoperation entweder des Knies oder der Hüfte unterzogen und einen Ausgangshämatokrit von >11 bis <13 g/dl aufwiesen, wurden untersucht. Sie wurden randomisiert und entweder in ein Eigenblutprogramm eingeschlossen oder mit wöchentlich jeweils 600 IE/Kilogramm subkutan appliziertem Erythropoietin am 21., 14. und 7. Tag vor der Operation sowie am Operationstag selbst behandelt. In beiden Behandlungsregimen erhielten alle Patienten vom ersten Tag an mindestens eine 200 mg Eisensubstitution per os/Tag. Wie auf der linken Seite der Abbildung 12 zu sehen ist, benötigte die Erythropoietingruppe perioperativ signifikant weniger allogene Erythrozytenkonzentrate als die Eigenblutgruppe. Rechts auf der Abbildung 12 wird dargestellt, dass die Erythropoietingruppe einen perioperativ signifikant höheren mittleren Hämoglobinwert hatte.

Effektivität von Erythropoietin kontra Eigenblut



Multicenteranalyse mit 490 Patienten (Hb > 11 bis 13 g/dl) bei Gelenkersatz
(Knie / Hüfte) (Stowell et al. *Orthopedics*, 1999)

Legende: EPO= Erythropoietin, Trans= Transfusion, Prä OP= vor der Operation,
Post OP= nach der Operation

Abbildung 12: Transfusionsraten und perioperative

Hämoglobinkonzentration bei präoperativer Eigenblutspende im
Gegensatz zur Erythropoietintherapie

In verschiedenen Studien konnte durch Erythropoietin das während des autologen Spendeprogramms abgegebene Erythrozytenvolumen effektiv gesteigert und so das Risiko der Exposition gegenüber homologem Blut vermindert werden ¹⁹⁴. Es wurden deshalb für verschiedene klinische Situationen entsprechende Empfehlungen zur Erythropoietintherapie erarbeitet ¹³¹. Bei Patienten, die wegen einer präexistenten Anämie (z.B. Hämatokritwert < 39%) a priori nicht für ein autologes Spendeprogramm in Frage kamen, können durch Erythropoietingabe (Dosierungen von 150 bis 300 IU/kg KG, 6 bis 10malige Applikation + zusätzliche Eisenapplikation) die Ausgangsbedingungen bezüglich der Transfusionsrate allogener Erythrozytenkonserven deutlich verbessert werden.

Die alleinige Verwendung von Erythropoietin als Fremdblut sparende Maßnahme wurde in den dazu vorliegenden Untersuchungen im

Vergleich zur Nutzung von Erythropoietin als Adjuvanz zur präoperativen Eigenblutspende bzw. zur akuten normovolämischen Hämodilution als deutlich weniger effektiv beschrieben ³¹. Den größten Nutzen der alleinigen präoperativen Erythropoietin-Therapie haben die Patienten mit dem größten Blutvolumen, da bei ihnen der größte präoperative Hämatokritanstieg erreicht werden konnte. Somit profitieren die Patienten mit kleinerem Blutvolumen, wie zum Beispiel kleine Frauen und Kinder, bei denen eine allogene Transfusion am wahrscheinlichsten ist, nur eingeschränkt von der ausschließlichen Verwendung von Erythropoietin ²¹. Diese Patientengruppe sollte andere Fremdblut sparende Maßnahmen erhalten.

Bei keinem, der von Frey et al. an Krankenhäusern unterschiedlicher Versorgungsstufen in Deutschland untersuchten 1020 Patienten, die an einem autologen Fremdblut sparenden Verfahren teilnahmen, wurde Erythropoietin verabreicht ⁵². Was sind die Gründe hierfür? Warum benutzen deutsche Kliniker dieses, wie oben beschrieben, gerade bei der Kombinationstherapie mit der Eigenblutspende wirksame Medikament nur in Ausnahmefällen? Die Begründung war bei der Befragung der Ärzte klar und einhellig: Das Medikament sei in den von den Firmen angegebenen zu applizierenden Dosierungen einfach zu teuer. Diese Einstellung ist unserer Meinung nach sehr bedauerlich und änderungsbedürftig, da die Wirksamkeitszunahme der Eigenblutspende durch den Zusatz von Erythropoietin erheblich ist und vielleicht gerade durch diesen Zusatz das Verfahren der präoperativen Eigenblutspende effektiv wird. Ansonsten tritt in vielen Fällen, wie oben im Abschnitt Systemanalyse beschrieben, ein nicht beabsichtiger Hämodilutionseffekt ein, der dann doch zusätzlich mit dem operativen Blutverlust zu einer Fremdbluttransfusion führt, die durch das Verfahren ja eigentlich vermieden werden sollte. Einen Ansatzpunkt zur Verbesserung dieser Situation stellen die im oberen Teil aufgeführten Willingness-to-pay-Studien dar. Der in diesen Studien klar von Patientenseite geäußerte Wille zur Vermeidung von Fremdbluttransfusion aktiv beizutragen, führt uns zu der Überlegung, ob durch sachgerechte Aufklärung der Patienten nicht

eine Beteiligung an den Kosten denkbar wäre und damit die Erythropoietintherapie bei dafür aus medizinischer Sicht geeigneten Patienten zu ermöglichen.

5.5. Eisenapplikation als Zusatz zur Erythropoietin- und Eigenbluttherapie

Ein nicht zu unterschätzender Faktor bei der langfristig geplanten autologen präoperativen Erythropoietin- und oder Eigenbluttherapie ist die zusätzliche Eisensubstitution. In fast allen von Frey et al. untersuchten Zentren wurde die orale Applikationsform durchgeführt ⁵².

Die Therapie mit Erythropoietin und auch die der präoperativen Eigenblutspende überfordert offenbar häufig das Eisentransportsystem und kann auch bei vorhandener Eisenreserve eine zumindest passager inkomplette Eisenversorgung der Erythropoese induzieren. Diagnostiziert werden kann eine solche Konstellation an der Erniedrigung der Transferrinsättigung unter eine Marke von 20% bei gleichzeitiger Erhöhung der erythrozytären Protoporphyrinkonzentration. In diesem Fall ist eine Eisensubstitution erforderlich, da der erhöhte Eisenbedarf aus der Nahrung aktuell nicht ausreichend gedeckt werden kann. Aus den bisher publizierten Studien lässt sich ableiten, dass die intravenöse Eisengabe bei gleicher Erythropoietin-Dosis effektiver ist als eine orale Eisenapplikation ²⁰⁵.

Da die Zufuhr von Eisen auf oralem Wege deutlich billiger und einfacher ist, wird dieser Applikationsweg fast ausschließlich vorgenommen. Da dieser Weg aber, wie oben in der Systemanalyse beschrieben, eindeutig der wenig effektivere im Gegensatz zur intravenösen Applikationsform ist, sollte ein neues Vorgehen diskutiert werden. Die intravenöse Eisenapplikation hat zudem in den letzten Jahren einen entscheidenden Fortschritt gemacht. Durch die Entwicklung eines in einem Natrium-Glukonat-Komplex gebundenen Eisen haben sich die vormals beim vorbestehenden Eisen-Dextran-Komplex relativ oft auftretende

anaphylaktische Reaktionen bei intravenöser Gabe erheblich verringert und sind mittlerweile zu vernachlässigen. Wie nachfolgende Abbildung 13 verdeutlicht, ist dieser Sachverhalt von Faich et al. eindrucksvoll nachgewiesen worden.

Intravenöse Eisentherapie:

Analyse allergischer und anaphylaktischer Reaktionen von 1976 - 1996

	Ereignisse	Todesfälle	unbekanntes Outcome
Eisen Dextran	196	31	129
Eisen / Natrium Glukonat Komplex	74	0	3

Internationale Case Report Studie (Faich et al. *Am J Kidney Diseases* 1999)

Abbildung 13: Anaphylaktische Reaktionen bei verschiedenen Formen der intravenösen Eisentherapie

Gefragt nach den Gründen, warum den Patienten perorales und nicht intravenöses Eisen rezeptiert wird, geben Ärzte als Gründe Kostenaspekte und die bessere Compliance durch einfach zu handhabende häusliche Einnahme von Tabletten an. Dieser Standpunkt ist unserer Meinung nach durch die oben aufgeführte Studienlage nicht mehr aufrecht zu halten, denn durch klare Organisationsformen und interdisziplinäre Absprachen (zum Beispiel zwischen Anästhesist und Operateur) kann die intravenöse Applikation während der Erythropoietingabe bzw. der präoperativen Eigenblutabnahme oder bei einer der Operationsvorbereitungstermine mit angefügt werden.

5.6. Hämodilution und maschinelle Autotransfusion: Theoretische Rechenmethoden oder brauchbare Hilfsmittel zur Einsparung von Fremdblutkonserven?

Die präoperative normovolämische Hämodilution (siehe Seite 108) und die maschinelle Autotransfusion (siehe Seite 109) sind neben der präoperativen Eigenblutspende die geläufigsten Formen der Eigenblutentnahme. Fraglich ist, welchen fachlichen und rechtlichen Charakter dieses gewonnene und aufbereitete Blut hat und welche Anforderungen dafür gelten. In beiden Fällen werden das Vollblut oder die Erythrozyten in Blutbeuteln aufgefangen und gekennzeichnet. Es handelt sich nach der Diktion der Fachwelt um Präparate, die als Blutprodukte im Sinne von § 2 Nr. 3 TFG angesehen werden können. In den Therapieleitlinien der BÄK wird folgerichtig auch verlangt, dass die Anwendung der Präparate aus der Hämodilution gemäß § 14 Abs. 2 TFG dokumentiert wird. Die arzneimittelrechtlichen Vorschriften kommen nicht zur Anwendung, wenn Herstellung und Anwendung des Blutes in den Händen ein und desselben Arztes liegen.

Es handelt sich um Blutprodukte besonderer Art. Sie sind nicht lagerungsfähig und müssen innerhalb von sechs Stunden retransfundiert werden. Zumeist verbleiben sie unmittelbar beim Patienten. Sowohl die Hämotherapierichtlinien der BÄK und des PEI als auch die Therapierichtlinien der BÄK verzichten auf die Empfehlung, in diesen Fällen die Patienten vorher auf Infektionsmarker zu untersuchen. Sofern das in der Praxis nicht ohnehin schon geschieht, weil bei schwersten Eingriffen der Infektionsstatus des Patienten geklärt sein muss, ist dies eine Abkehr von der Anforderung, wie sie bei der „klassischen“ präoperativen Eigenblutspende verlangt wird. Dieser Tatbestand wird von manchen Transfusionsmediziner kritisch gesehen, weil die Gefährdung des medizinischen Personals durch Infektionen nicht ausgeräumt ist. Aus juristischer Sicht kann in diesem Fall eine Testung des Patienten auf Infektionsmarker nicht gefordert werden, auch wenn diese Maßnahme wünschenswert wäre. Die Testpflicht nach § 5 Abs. 3 TFG bezieht sich auf Blutprodukte, die in der Regel nach ihrer Herstellung in den Verkehr

gebracht, also an Dritte abgegeben werden. Das ist bei Präparaten aus der Hämodilution oder der maschinellen Autotransfusion generell nicht der Fall, weil sie innerhalb eines kurzen Zeitraumes, zumeist noch während der Operation oder kurz danach beim Patienten retransfundiert, also im Operationssaal hergestellt und angewendet werden. Es sind Blutprodukte besonderer Art, für die die fachlichen Richt- und Leitlinien der Ärzteschaft nicht dieselben Anforderungen verlangen wie für die im Voraus hergestellten präoperativen Eigenblutspenden. Die Testung ist hier somit nicht allgemein anerkannter Standard, sie kann, muss aber nicht durchgeführt werden. Durch die hierdurch erheblich eingesparten Kosten hat die Hämodilution einen großen Vorteil gegenüber den anderen Fremdblut sparenden Verfahren. Des Weiteren benötigt man bei ihr keine Vorbereitungsstermine wie zum Beispiel bei der präoperativen Eigenblutspende und oder der Therapie mit Erythropoietin.

Nun stellt sich die Frage der Effektivität: Für viele Ärzte lässt sich der medizinische Nutzen der Hämodilution nicht klar erkennen, denn bei der direkten präoperativen Entnahme des Blutes ist ein dementsprechender Volumenersatz notwendig, wodurch eine zusätzliche „Verdünnung des Blutes“ verursacht wird. Diese wiederum lässt die Indikation zur Transfusion zusätzlich zum operativen Blutverlust vorschnell zu Stande kommen. In der Folge müssen die durch die Hämodilution entnommenen Präparate recht schnell wieder zurückgegeben werden und der durch das Verfahren entstandene Nutzen wird fraglich. Des Weiteren wird von den Gegnern der Hämodilution die durch die Dilution (Verdünnung) vermutlich entstehende verschlechterte Gerinnungssituation kritisiert. Der Blutverlust würde dadurch nur verschlimmert. Diese sogenannte Dilutionskoagulopathie erlangt infolge der Akzeptanz niedrigerer Hb-Grenzwerte für die Indikationsstellung zur Bluttransfusion eine zunehmende Bedeutung. Neben den qualitativen Einflüssen der kolloidalen Volumenersatzmittel auf die Blutgerinnung gewinnt somit auch die Verminderung von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren an Bedeutung als möglicherweise limitierende Parameter für das Ausmaß der Dilution. Oft, so die Kritiker, würde die Hämodilution den

intraoperativen Einsatz von den Kreislauf unterstützenden Medikamenten vorzeitig notwendig machen, da kein adäquater Ersatz des entnommenen Blutes mit kristalloiden bzw. kolloidalen Lösungen möglich sei. Demgegenüber steht der Gedanke der Befürworter der Hämodilution, der von einem verfahrensbedingten „verdünnten Blutverlust“ ausgeht und der zu einer Einsparung von Fremdblut führt. Diese Form der Hämodilution ist je nach Patient individuell zu gestalten: Ein gesunder Patient kann zum Beispiel bis zu einem Hämatokrit von 21% diluiert werden, bei kardial vorerkrankten Patienten ist Vorsicht geboten, da bei diesem Patientengut die ohnehin schlechte Sauerstoffversorgung des Herzens in kritische und gefährliche Bereiche absinken kann.

Der Zusatz von künstlichen Sauerstoffträgern als Dilutionsersatzmittel scheint ein interessanter und verfolgenswerter Ansatz der Hämodilution zu sein. Der eigentlich schon für 2001 geplante Einsatz der künstlichen Sauerstoffträger musste wegen Problemen bei Phase-IV-Studien vorerst gestoppt werden.

In speziellen Fällen kann die Hämodilution als ein Zusatz zur autologen Blutbehandlung genutzt werden. Eine Kombination von präoperativer Eigenblutspende, Erythropoietintherapie und direkt präoperativer Hämodilution ist bei sehr stark blutenden Operationen bei jungen gesunden Patienten sehr gut möglich und mit einem erheblichen Einsparungspotenzial des Fremdblutverbrauchs verbunden.

5.7. Heutiger Stellenwert der Eigenblutspende

Durch den HIV-Skandal in den achtziger Jahren und die dementsprechende mediale Verarbeitung besteht bei der Bevölkerung ein großes Interesse an möglichen Infektionsrisiken durch Bluttransfusionen. Der Gedanke, sich als gesundheitsbewusster Mensch ohne eigenes Verschulden mit dem HI-Virus über eine Bluttransfusion zu infizieren, gehört bis heute zu den größten präoperativen Ängsten vieler Menschen.

Durch die Studien von Lee et al. sind diese Ängste erstmalig objektiv erfasst worden ¹¹⁶. Interessant ist die Tatsache, dass das Risiko einer HI-Infektion durch Fremdbluttransfusionen von den Patienten absolut überschätzt wird. Konkrete Risikoinformationen, die die Patienten über das tatsächliche Risiko einer Bluttransfusion aufklären, ändern nicht viel an dem Wunsch, ohne die Transfusion fremden Blutes operiert zu werden ¹¹⁷. Unserer Meinung nach muss dieser Tatsache bei gesundheitspolitischen Planungen Rechnung getragen werden. Natürlich muss überprüft werden, ob die Ergebnisse von Lee et al. sich auf die deutsche Bevölkerung übertragen lassen.

Laut bestehendem deutschen Gesetzestext (TFG) ⁵⁵ muss dem dafür geeigneten Patienten die Möglichkeit gegeben werden, bei elektiven Operationen, bei der die zu erwartende Transfusionswahrscheinlichkeit höher als 10% liegt, an einem präoperativen Eigenblutspendeprogramm teilzunehmen.

Doch wie sinnvoll ist der bisherige Umgang mit der Verpflichtung zur präoperativen Eigenblutspende in Deutschland? Sind die Verfahrensweisen zur Herstellung und Anwendung der dementsprechenden Präparate kosteneffektiv und daraus folgend in einem finanziell sehr angespannten Gesundheitssystem sinnvoll?

5.7.1. Indikation zur präoperativen Eigenblutspende

Die Indikation zur Teilnahme an einem präoperativen Eigenblutspendeprogramm wird mit der vom Gesetzgeber vorgegebenen „10% Klausel“ eingegrenzt (siehe Abschnitt 4.2.2. Eignung zur Eigenblutentnahme, Laboruntersuchungen, Seite 81). Innerhalb dieser Grenzen obliegt es jedoch dem behandelnden Arzt zu entscheiden, ob die präoperative Eigenblutspende gerade für diesen Patienten bei dem entsprechenden Eingriff das geeignete Verfahren ist. Dabei gibt es, wie die aktuelle Studie von Frey et al. zeigt, in Deutschland ganz unterschiedliche Interpretationsweisen zur Notwendigkeit ⁵⁵. Nur bei genauer Kenntnis der Risiken, die eine eventuelle Fremdblutgabe mit sich bringt und den Risiken, die eine Eigenblutspendetherapie haben kann, kann der dementsprechende Nutzen der jeweiligen Therapieform

gegenüber gestellt werden. In dieser Arbeit sind die aktuellsten Risikodaten der Fremdbluttherapie und die der verschiedenen Fremdblut sparenden Verfahren dargestellt (siehe Abschnitt 4.5. Beschreibung der Fremdbluttherapie und der fremdblutsparenden Therapieverfahren, Seite 98). In dem angeschlossenen Risikovergleich wird ein Ansatz aufgezeigt, die unterschiedlichen Verfahren miteinander zu vergleichen (siehe Abschnitt 4.6. Risikovergleich, Seite 113). Unserer Ansicht nach kann nur dann eine sinnvolle Indikation zur präoperativen Eigenblutspende gestellt werden, wenn die Risikoanalyse und der Risikovergleich der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten dem behandelnden Arzt als Grundlage für seine Entscheidung zur Verfügung stehen. Dieses Wissen sollte die Basis für jedes Aufklärungsgespräch mit dem Patienten sein. In diesem Gespräch kann dann individuell auf die eventuell bestehenden Ängste vor einer Transfusion von Blutprodukten eingegangen werden und dem Patienten mit suffizienter Information die Situation geschildert werden. Zusammen sollte dann von Patient und Arzt die geplante Therapieform beschlossen werden. Durch ein solches Vorgehen wird der behandelnde Arzt näherungsweise den Bedürfnissen der Patienten gerecht, die wie in dieser Arbeit dargestellt, bisher immens unterschätzt wurden. Durch die von Domen und Moltzan entwickelten Fragebögen wird die Motivation der Patienten zur Eigenblutspende wissenschaftlich analysiert (siehe 3.6.4. Analyse der Motivation von Eigenblutspendern, Seite 63). Es wird anhand dieser Untersuchungen deutlich, dass die Patienten sich zum Großteil nicht richtig beraten und sich aufgrund schlechter Aufklärung über die bevorstehende Therapie unwohl fühlten. Die aufgeführten Untersuchungen wurden in den USA durchgeführt und sind dementsprechend nicht direkt auf das deutsche Gesundheitssystem und die deutschen Patienten zu übertragen. Es lassen sich aber eindeutige Tendenzen aufzeigen, das auch unser deutsches System hier Schwachstellen hat. Zur wissenschaftlichen Darstellung und politischen Diskussion dieses Sachverhaltes wäre eine Analyse der deutschen Verhältnisse wünschenswert.

Eine entscheidende Rolle bei der Planung einer präoperativen Eigenblutspendetherapie spielen heute auch die anstehenden Kosten. Dabei ist es besonders interessant, nicht nur die die Krankenkassen betreffenden Kosten zu betrachten, sondern auch die für das Krankenhaus anfallenden Kosten in Augenschein zu nehmen. In dieser Arbeit werden zu diesem Zweck auch dementsprechende Methoden dargestellt (siehe Vollkostenrechnung, Gewinnschwellenanalyse und Äquivalenzkostenberechnungen). Durch die Inanspruchnahme solcher Verfahren wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass die Methodik von vielen in der Literatur oft zitierten Kosten/Nutzen-Studien nicht ausreichend für die korrekte Bewertung des Verfahrens Eigenblutspende ist und dass das Argumentieren bei gesundheitsökonomischen Diskussionen auf der Grundlage solcher Analysen keine Substanz aufweist.

In einer gesonderten Literaturanalyse wurden in dieser Arbeit die aktuellsten und wichtigsten Studien zur Kosteneffektivität analysiert. Das Ergebnis dieser Analyse zeigt auf, wie unterschiedlich die verschiedenen Autoren große Datenanalysen ausführen und wie wenig übertragbar und wenig hilfreich diese Studien für die bei uns in Deutschland vorherrschende Situation sind (siehe Abschnitt 4.7.1. Kritik und nähere Analyse der untersuchten Studien, Seite 118).

Ein zukunftssträchtiges methodisch sehr anspruchsvolles Verfahren zur Beurteilung der korrekten Indikationsstellung für eine Eigenblutspende stellt die Entscheidungsbaumanalyse beziehungsweise in erweiterter Form die Markov-Analyse dar. Wie im Abschnitt 3.8. Ansätze zur Bewältigung der Unsicherheit bei Wirtschaftlichkeitsrechnungen (Entscheidungsbaumanalyse) aufgeführt, ist mit dieser Form der Analyse sicher eine korrekte Bewertung der Indikationskriterien zur Eigenblutspende zu erreichen. Ein dementsprechendes Modell wurde von uns mit dankenswerter Unterstützung der Arbeitsgruppe von Siewert et al., Harvard Universität, Boston, entwickelt. Zur Berechnung der speziell in Deutschland vorherrschenden Situation fehlten aber dafür unverzichtbare Datenteile, anhand derer sich die bakteriellen

Infektionsraten nach der Gabe von „inline-leukozytendepletierten“ Fremdblutes zurückverfolgen lassen, und Daten, die die bei der autologen Vollblutmethode entstehenden Kosten und Risiken zeigen (siehe Abschnitt 5.2.3. Markov-Kohorten-Simulation bzw. Entscheidungsbaum, Seite 138).

5.7.2. Herstellung

Nach Frey et al.⁵⁵ wird in einem Großteil der Eigenblut herstellenden Zentren das Blut nach der Entnahme in ein Erythrozytenkonzentrat und eine Frischplasmaeinheit aufgetrennt. Ist dies medizinisch notwendig und für die Patienten von Nutzen? In den älteren Lehrbüchern wird zwar eingeräumt, dass Vollblutkonserven die technisch einfachste Lösung sind, aber das Lagerungsverhalten nicht optimal sei^{46, 161}. Es wird geäußert, dass im Plasma enthaltene wichtige Gerinnungsfaktoren verloren gehen und die in der Konserve verbleibenden Leukozyten und Thrombozyten Mikrogerinnseln bilden können. Damit könnte es bei der Rücktransfusion zu Komplikationen kommen.

Unserer Meinung nach gibt es mittlerweile durch das Verfahren der Leukozytendepletion, mit dem eine autologe Vollblutspende bearbeitet werden kann, keine Notwendigkeit mehr, bei dem Großteil der Patienten eine Separation in Erythrozyten- und Plasmabestandteile durchzuführen. Kretschmer et al. haben die Qualität und Güte der autologen Vollblutspende in ihren Studien eindeutig beschrieben (siehe Systemanalysenteil, Seite 120). Wie in der von uns durchgeführten Break-even-point-Analyse am Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München beispielhaft aufgeführt (siehe Seite 95) und bei der Darstellung der unbedingt erforderlichen Prozesse bei der Herstellung von autologen Blutpräparaten im Systemanalysenteil dargestellt (siehe Seite 91), lässt sich, durch die Vollblutmethode bedingt, ein Großteil der Material- und Personalkosten bei der Herstellung der autologen Produkte einsparen. Durch neue gesetzliche Bestimmungen (siehe Abschnitt 4.2. Richt- und Leitlinien bei der Verwendung von Blut- und Plasmaprodukten) müssen nämlich neuerdings auch lagerungstechnische

Besonderheiten durch Schockgefrieren des Plasmas und zusätzliche Anforderungen bei der Qualitätskontrolle der autologen Präparate unter Kostenaspekten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2.4. Lagerung, Seite 82 und 4.2.5. Qualitätskontrolle, Seite 83). Diese können durch Herstellung eines autologen Vollblutpräparates größtenteils umgangen werden. Zusätzlich wird vom Gesetzgeber beim Auftrennen von Vollblut eine bestimmte ärztliche Qualifikation verlangt, die momentan nur verhältnismäßig wenige Mediziner besitzen (siehe Abschnitt 4.2.6. Rechtliche Rahmenbedingungen).

5.8. Überdenken der bisherigen Indikationsstellung für eine Fremdbluttransfusion

Ein wichtiger Aspekt bei dem Bestreben nach Fremdbluttransfusionen vermeidenden beziehungsweise Fremdbluttransfusionen vermindernenden Verfahren ist das Wissen des behandelnden Arztes. Wenn dieser seine Behandlung nach aktuellen wissenschaftlichen Standards ausrichten würde, könnten in Deutschland, wie die Studie von Frey et al. zeigt ⁵⁵, viele Fremdbluttransfusionen vermieden werden:

In dieser Studie wird unter anderem dargestellt, dass viele Kliniker bei kardial gesunden Patienten im perioperativen Zusammenhang mit einer elektiven Operation bei einem Hämoglobinwert von > 8 g/dl die Indikation zur Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates sahen. Der Mittelwert der Hämoglobinwerte von 751 kardial gesunden Patienten vor einer Erythrozytentransfusion lag in dieser aktuellen Studie bei 9,1 g/dl. Wichtig ist in diesem Zusammenhang aber auch, dass ein kritischer Hämoglobinwert, dessen Unterschreiten eine Bluttransfusion erfordert, selbst für einen individuellen Patienten nicht allgemein gültig angegeben werden kann, da die Sauerstoffversorgung von einer Vielzahl von Faktoren abhängt. Darüber hinaus fehlen zur Zeit Methoden, um unter klinischen Bedingungen eine beginnende Gewebehypoxie mit hinreichender Sicherheit zu erkennen ¹⁹⁰. Dennoch sind in klinischen Studien ermittelte Grenzwerte hilfreich für die tägliche Praxis. Es lässt

sich nämlich sicher sagen, dass der von vielen Klinikern als „sicher“ propagierte Hämoglobinwert von 10g/dl nach der derzeitigen Studienlage bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf **8 g/dl** nach unten korrigiert werden kann (siehe Abschnitt 4.5.2. Toleranz der normovolämischen Anämie als wichtigste Fremdblut sparende Maßnahme. Gibt es festlegbare Grenzen für die Indikation zur Bluttransfusion?, Seite 102). Diese Korrektur bei der Indikationsstellung zur Transfusion hat bei konsequenter Anwendung und Beachtung einen erheblichen Nutzeneffekt zur Folge.

5.9. Konzept zur Förderung der Selbstversorgung mit Blut und Blutbestandteilen

Eigenblut ist ein wesentlicher Bestandteil im Konzept zur Förderung der Selbstversorgung mit Blut und Blutbestandteilen. Nach von Auer ⁵ brauchen wir diese Anstrengungen, um uns jederzeit, insbesondere in Notfällen, auf die eigene Versorgung stützen zu können. Die Bedrohung durch den internationalen Terrorismus hat schlagartig gezeigt, wie verwundbar wir sind und wie wichtig es ist, eine ausreichende medizinische Versorgung vorzuhalten, auch mit Blutkonserven und mit anderen Blutbestandteilen. Wenn die Vorräte in Krisen- und Katastrophenfällen nicht mehr ausreichen, kommt Therapiekonzepten wie der Verwendung von Eigenblut, eine besondere Bedeutung zu. Deshalb unterstützt die Bundesregierung das Konzept der Eigenblutspende und wirbt für sie in einer breit gestreuten Broschüre, die im Rahmen der Motivationskampagne zur Blut- und Plasmaspende durch die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung in Köln herausgegeben wird und im Dezember 1999 letztmalig aktualisiert worden ist.

Der Kosten/Nutzen-Aspekt der Eigenblutspende kann sich aber nicht nur aus - wie oben beschrieben - politisch brisanten Situationen schnell verändern. Auch aus medizinischer Sicht ist die Eigenblutspende sinnvoll und notwendig. Die Biologie stellt ständig neue Herausforderungen: Nach

wie vor sind Hepatitis und HIV auch im Transfusionswesen ernst zunehmende Risikofaktoren. Relativ jung ist die Herausforderung durch den Erreger der Variante der Kreutzfeld-Jakob-Krankheit. Wie bekannt ist und oben beschrieben wird, sind die Herausforderungen, die dieser Erreger an uns stellt, bisher noch nicht abzusehen. In den verschiedenen Szenariomodellen kann die Eigenblutspende immer ein Mittel der sicheren Blutversorgung sein.

5.10. Patientensicht

Der in den achtziger Jahren durch die Medien sehr häufig beschriebene sogenannte „HI-Virus-Skandal“ wurde durch die Übertragung von HI Virus durch Blut- und Plasmaprodukte verursacht. Durch wesentliche Verbesserung der Testmethoden auf HI-Virus und auch auf die unterschiedlichen Formen der Hepatiden konnte der durch die Blutspende bereitgestellte Pool an Plasma- und Blutkonserven wesentlich sicherer gemacht werden. Die aktuellen Übertragungsrisiken sind in Anhang 2: Werte zur Berechnung der Entscheidungsanalyse, Seite 171 tabellarisch dargestellt. Zusätzlich ist auch die im Blutspendedienst durchgeführte Methode des Selbstausschlusses ein weiteres Sicherheitspolster zu Vermeidung von Infektionskrankheiten. Dieses Verfahren ist für die Fälle von Übertragungsmöglichkeiten gedacht, bei denen die Infektion des Spenders noch so frisch ist, dass sie durchs Raster der Tests fallen könnte. Der vertrauliche Selbstausschluss gibt jedem Fremdblutspender mit HIV-Risiko, der dieses bei der Spendeanamnese nicht offenbaren will, die Möglichkeit, dies nach der Spende vertraulich zu tun. Dieses Blut wird dann - unabhängig vom Ausfall der infektionsserologischen Tests - nicht transfundiert.

Ein Rest an Unsicherheit bezüglich der potenziellen Infektionsübertragung durch Fremdbluttransfusion bleibt trotz der beschriebenen Sicherheitsvorkehrungen. Wie im Abschnitt 4.9.2. Einfluss von Risikoinformationen auf die Zahlungsbereitschaft von Eigenblutspendern, Seite 122, und im Abschnitt 4.9.3. Motivation von

Eigenblutspendern, Seite 123, beschrieben, scheinen die Ängste der Patienten sich bei einer Fremdbluttransfusion zu infizieren, nicht im Verhältnis zu den aktuell vorliegenden Bedingungen zu stehen. So zeigte sich zum Beispiel in der Studie von Lee et al.^{116, 117}, dass die Bereitschaft der Patienten, für die Eigenblutspende zu zahlen, nicht nur signifikant von dem zu erwartenden Transfusionsrisiko abhing, sondern auch signifikant vom Einkommen der befragten Person und der Angst vor einer Transfusion. Diese Studie stellte eindeutig dar, dass die über das tatsächliche Infektionsrisiko uninformierten Patienten tendenziell die Gefahren der Fremdbluttransfusion überschätzen. In der dargestellten Studie von Moltzan et al. wurde eindrucksvoll dokumentiert, dass der Großteil der Patienten glaubte, das Risiko einer Infektionsübertragung durch Fremdblut sei größer als das Risiko einer Transfusionsreaktion. Zusätzlich fanden es die Befragten besser, wenn sie schon eine Fremdblutspende bekommen müssten, diese von jemandem zu erhalten, den sie persönlich kennen würden¹³⁷.

Natürlich muss bei der Interpretation der zitierten amerikanischen Studien die Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem beachtet werden. Unserer Meinung nach sind die Ergebnisse größtenteils übertragbar. Trotzdem wären dementsprechende Analysen für das deutsche Transfusionswesen von erheblicher Bedeutung und als Argumentationsgrundlage für gesundheitspolitische Diskussionen sehr wertvoll.

Die adäquate Aufklärung der Patienten ist auch bei der präoperativen Eigenblutspende ein wesentlicher Teil des ärztlichen Handelns. Nur ein über die aktuellen durch Fremdbluttransfusion übertragenen Infektionsraten informierter Arzt ist in der Lage, dem Patienten eine objektive Darstellung der Sinnhaftigkeit der Methode „präoperative Eigenblutspende“ zu geben und dann mit ihm zusammen ein Therapieschema zu entwickeln. Die aufgeführten Studien zeigen, dass eine erhebliche Unsicherheit bei den Patienten vorhanden ist und dementsprechend ein großer Aufklärungsbedarf besteht.

Die vorgestellte Vorgehensweise zur Untersuchung einer medizinischen Methode aus Patientensicht soll im Sinne von Public Health auch einen Beitrag zur Entwicklung von Maßnahmen zum Schutz der Bürger vor überflüssigen, mangelhaften und unwirksamen Leistungen und vor vermeidbaren Versorgungsrisiken leisten. Prozesse zur Wahrung der Menschenrechte im Gesundheitswesen, insbesondere des Rechtes auf selbstbestimmten Umgang mit Gesundheit und Krankheit sollen mit den vorgestellten Ansätzen unterstützt werden.

5.11. Gesetzgeber

5.11.1. Gesetzliche Bedingungen zur Eigenblutspende

In Deutschland ist spätestens seit dem Urteil des Bundesgerichtshofes (BGH) vom 17. Dezember 1991 (vgl. JZ 1992, S. 421) für jedermann deutlich geworden, dass die Eigenblutspende nicht nur medizinisch fachlich, sondern auch juristisch einen festen Platz in der Hämotherapie hat. Der BGH verlangt, dass vor einer Operation eine Aufklärung des Patienten über das Risiko einer Infektion mit Hepatitis oder AIDS durch Transfusion von Fremdblut jedenfalls immer dann erforderlich ist, und zwar rechtzeitig vor einer Operation, wenn es für den Arzt ernsthaft in Betracht kommt, dass bei diesem Patienten intra- oder postoperativ eine Bluttransfusion notwendig werden kann. Wörtlich heißt es in diesem Urteil: "Darüber hinaus ist in Fällen wie hier - jedenfalls nach heutigen Maßstäben - zu verlangen, dass der Patient, soweit diese Möglichkeit für ihn besteht, auf den Weg der Eigenblutspende als Alternative zur Transfusion von fremdem Spenderblut hingewiesen wird." Es ist einheitliche Meinung in Deutschland, dass bei planbaren Eingriffen die Entnahme und Anwendung von Eigenblut oder Eigenblutbestandteilen in Betracht kommt, wenn die Transfusionswahrscheinlichkeit bei mindestens 10% liegt. Der Regelbedarf an Eigenblut ermittelt sich auf der Grundlage krankenhauseigener Bedarfslisten. Die Bereitstellung von Eigenblut oder Eigenblutprodukten richtet sich nach dem

Transfusionsbedarf, dem zur Verfügung stehenden Spendezeitraum und den vorgesehenen Verfahren für den einzelnen Patienten.

Es ist also in Deutschland schon aus Sicht der Rechtsprechung zwingend, die Eigenblutspende im hämotherapeutischen Konzept zu beachten. Die Grundsätze des BGH haben folgerichtig ihren Niederschlag im deutschen Transfusionsgesetz (TFG) gefunden. § 13 Abs. 1 TFG verlangt, dass der Patient, soweit es nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft vorgesehen ist, über die Möglichkeit der Anwendung von Eigenblut aufzuklären ist. Diese wissenschaftlichen Kriterien ergeben sich aus den Anforderungen, die für die Eigenblutspende in allgemein anerkannten Regeln festgelegt sind. Das sind nach dem TFG die Hämotherapierichtlinien der Bundesärztekammer (BÄK) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), die auf Grundlage der Ermächtigung des § 18 TFG erarbeitet und zeitnah dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst werden.

5.11.2. Untersuchung auf Infektionsmarker

Die gesetzlich vorgeschriebenen grundlegenden Anforderungen an die präoperative Eigenblutspende sind oben und im Ergebnisteil detailliert aufgeführt. Umstritten war in der Fachwelt die Frage, ob Eigenblutspender auf Infektionsmarker untersucht werden sollten. Es hat sich die Meinung derjenigen durchgesetzt, die das ärztliche und medizinische Personal schützen und wegen der Verwechslungsgefahr die Sicherheit der Anwendung von Eigenblutprodukten gewährleisten wollen. Heute gilt nach den Hämotherapierichtlinien, dass vor oder anlässlich der ersten präoperativen Eigenblutentnahme mindestens auf HIV-, HBV- und HCV-Infektionsmarker untersucht werden muss. Dem folgen auch die Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer aus dem Jahr 2001 (kurz Therapieleitlinien), die zusätzlich zu Recht darauf hinweisen, dass der Eigenblutspender vor den Untersuchungen aufgeklärt werden und einwilligen muss. Das ergibt sich bereits zwingend aus § 6 TFG. Die Retransfusion infektiösen Blutes

obliegt der Einschätzung durch den überweisenden und den behandelnden Arzt.

5.11.3. Lagerungsmöglichkeiten und Verarbeitungsmethoden

Zu einer grundlegenden Veränderung gegenüber den früher vorherrschenden transfusionsmedizinischen Standards bezüglich der Aufbewahrung des Eigenblutes kam es durch die Möglichkeit der Leukozytendepletion von Blutkonserven. Damit ist nicht mehr allein die Auftrennung des Vollblutes in seine Komponenten transfusionsmedizinischer Standard, wie es noch in dem Votum vom Arbeitskreis Blut aus dem Jahr 1994 zum Ausdruck kommt. Vielmehr erlauben Verfahren wie die Leukozytendepletion heute auch eine andere Sichtweise. Das Eigenblut kann demnach auch als leukozytendepletiertes Vollblut gelagert werden. Selbstverständlich muss hierbei auf die strikt getrennte Lagerung von Eigenblut und Spenderblut geachtet werden.

5.11.4. Besteht die Möglichkeit einer Verwendung der Eigenblutkonserve bei Nichtanwendung ?

Mit Recht wird immer wieder darauf hingewiesen, dass die Eigenblutspende nicht völlig risikofrei sei, weil sie der Gefahr bakterieller Kontamination ausgesetzt sei und falsche Kennzeichnung und Lagerung zu gefährlichen Verwechslungen führen können. Auch dürften nicht angewandte Eigenblutprodukte nicht bei anderen Personen angewendet werden, weil grundsätzlich die Gefahr der Übertragung von Krankheiten bestehe. Diesen Bedenken wird dadurch begegnet, dass für Eigenblutspenden grundsätzlich dasselbe Recht und dieselben Sicherheits- und Qualitätsanforderungen gelten wie für Fremdblutprodukte. Das gilt insbesondere für die Test-, Kennzeichnungs- und Lagerungsbedingungen.

Die Nichtanwendung nicht benötigter Eigenblutentnahmen ist klar und deutlich in §17 Abs. 1 TFG geregelt. Auch die Hämotherapierichtlinien der BÄK und des PEI enthalten entsprechende klare Hinweise. Der Begriff Eigenblutentnahmen ist weit und bezieht alle Formen der

autologen Entnahme ein, also auch Präparate aus der Hämodilution und der maschinellen Autotransfusion. Die Therapierichtlinien der BÄK konkretisieren das Verbot, indem sie nicht nur die Weitergabe von nicht benötigtem Eigenblut an andere Personen untersagen, sondern auch die Weitergabe als Ausgangsmaterial für andere Blutprodukte.

5.11.5. Rechtssprechung zur Kostenerhebung

Die Kosten für die präoperative Eigenblutspende und auch für die anderen Verfahren der Eigenblutabnahmen sind bisher nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes vom Pflegesatz erfasst und abgegolten. Nach neuem Recht werden die Kosten bei der Festlegung von Fallpauschalen oder, soweit erforderlich, von Sonderentgelten berücksichtigt werden müssen. Auch nach privatem Liquidationsrecht gemäß der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) können Leistungen, die im Zusammenhang mit der Herstellung von Eigenblutspenden stehen, abgerechnet werden. Es sollte allerdings darauf geachtet werden, inwieweit Untersuchungen des überweisenden Arztes berücksichtigt werden können, um Doppeluntersuchungen und damit Ressourcenverschwendungen zu vermeiden.

5.11.6. Ausblick auf das Recht der Europäischen Union

Am 15 November 2001 hat der Gesundheitsrat der Europäischen Union eine politische Einigung über die neue EU-Richtlinie zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen und zur Änderung der Richtlinie 89/381/EWG des Rates herbeigeführt. Im Januar 2002 wurde der gemeinsame Standpunkt durch den Rat festgelegt. Momentan befindet sich die Richtlinie in zweiter Lesung von Parlament und Rat. Mit ihrer Verabschiedung ist Ende 2003 zu rechnen. Danach muss die Richtlinie in nationales Recht der Mitgliedsstaaten umgesetzt werden. In Artikel 28 der Richtlinie werden die Themen genannt, zu denen die EU Kommission zusammen mit den Mitgliedstaaten technische Anforderungen festlegen und ihre

Anpassung an den technischen und wissenschaftlichen Fortschritt vornehmen darf. Artikel 28 Buchstabe g nennt das Thema „Anforderungen für Eigenbluttransfusionen“. Diese Formulierung ist missverständlich, da die Transfusion Anwendung von Blutprodukten ist, die ausdrücklich von der Ermächtigung des Artikels 152 EG Vertrag zur Festlegung hoher Qualitäts- und Sicherheitsstandards für Blut und Blutbestandteile ausgenommen ist. Es können in dieser Richtlinie also nur Festlegungen zur Sicherheit und Qualität der Eigenblutspenden selbst getroffen werden, nicht aber zu ihrer Anwendung. Deshalb werden sich die noch zu verhandelnden Standards nur auf die präoperative Eigenblutspende, die im Voraus vor planbaren Eingriffen entnommen wird, erstrecken können. Die Hämodilution oder die maschinelle Autotransfusion, die eng mit der unmittelbaren Anwendung der auf diese Weise gewonnenen Produkte verknüpft sind, werden nicht von dem Anwendungsbereich der Richtlinie erfasst. Diese Bestimmungen bleiben den nationalen Regelungen durch die Fachkreise der einzelnen Mitgliedsstaaten vorbehalten.

Hauptstreitpunkt der europäischen Richtlinie war bisher die Frage der unbezahlten Blut- und Plasmaspende. Dabei steht immer die Frage im Vordergrund, ob eine Selbstversorgung mit Blut und Blutbestandteilen der Europäischen Union durch unendgeltliche Blutspenden möglich ist. Die Mitgliedsstaaten und das Europäische Parlament wollten hierzu eine einheitliche verbindliche Regelung haben, wie sie der Europarat in seinen Empfehlungen zu Blutbestandteilen vorsieht. Als Kompromiss hat der Gesundheitsrat der EU nunmehr einen Text akzeptiert, wie er bereits in der Richtlinie 89/381/EWG enthalten ist. Danach sollen die Mitgliedsstaaten zwar die unbezahlte Spende fördern, sie sind aber nicht dazu gezwungen, national eine Regelung vorzusehen, wonach nur noch unbezahlte Blut- und Plasmaspenden zugelassen werden. Da die in § 10 TFG ausdrücklich zugelassene Zahlung einer Aufwandsentschädigung anlässlich der Blut- und Plasmaspende von Vielen als Bezahlung angesehen wird, haben der gefundene Kompromiss für das deutsche Blut- und Plasmaspendewesen und die Bemühungen zur Förderung der Selbstversorgung eine erhebliche Bedeutung.

6. **Schlussbetrachtung**

Ausgelöst durch den HIV-Skandal in den 80er-Jahren hat die Verwendung autologer Blutprodukte in Deutschland einen enormen Zuwachs erfahren. Mehr als 4% der hierzulande verabreichten Transfusionen werden durch autologe Produkte abgedeckt. Das vorrangige Ziel beim Einsatz der autologen Blutprodukte ist die Vermeidung der Infektionsrisiken, die es bei homologen Transfusionen gibt.

In dieser Arbeit wurde das Verfahren „präoperative Eigenblutspende“ untersucht. Der Gebrauch dieses Verfahrens, bei dem Erythrozytenkonzentrate präoperativ entnommen und dem Patienten bei Bedarf zurückgegeben werden, ist im Rahmen des Gesamtkonzeptes von Fremdblut sparenden Maßnahmen nur ein Teilaspekt.

Die Wahl einer möglichst blutsparenden Operationsmethode und die auf den einzelnen Patienten adaptierte Toleranz eines niedrigen intra-beziehungsweise postoperativen Hämatokritwertes sind bei der Erstellung eines geeigneten Transfusionsregimes nicht zu vernachlässigen.

Des Weiteren darf bei der Beurteilung des Verfahrens „präoperative Eigenblutspende“ nicht die an die individuelle Gesamtsituation des Patienten angepasste Vorgehensweise außer Acht gelassen werden. Dabei müssen Faktoren wie der Gesundheitszustand des Patienten, sein eigenes Engagement, seine Ängste und seine religiösen Bedenken, aber auch örtliche Gegebenheiten wie zum Beispiel die Entfernung vom Operationsort oder die Zeitdauer bis zur Operation berücksichtigt werden.

Die in dieser Arbeit untersuchte Methode „präoperative Eigenblutspende“ hat in den letzten Jahren einen erheblichen Wandel bezüglich ihrer Bedeutung für Arzt und Patient durchlaufen: Für die Ärzte ist die Eigenblutspende durch die neu entstandenen gesetzlichen Vorgaben aus methodischen und organisatorischen Aspekten aufwendiger und in der Durchführung komplizierter geworden. Der Patientenwunsch nach einem durch die Eigenblutspende gegebenen Schutz vor Infektionskrankheiten hat sich trotz der in den letzten Jahren durch neue Herstellungstechniken

erheblich verminderten Transfusionsrisiken von Fremdblut weiter verstärkt.

In dieser Arbeit wurde eine Analyse der „präoperativen Eigenblutspende“ aus klinischer, klinisch-ökonomischer, volkswirtschaftlicher und politischer Perspektive vorgenommen. Nicht zuletzt durch das Implizieren der Sichtweise der Patienten konnte dieser Arbeit ein für das Fachgebiet „Public Health“ typischer interdisziplinärer Ansatz als Diskussionsgrundlage gegeben werden.

Als Methodik wurde in dieser Arbeit eine Kombination von Literaturrecherche bzw. -auswertung und der Erarbeitung eigener Studien gewählt.

Durch Literaturrecherche wurde eine aktuelle Risikoanalyse der Gefahren bei Fremdblut- und Eigenbluttransfusion entworfen. Des Weiteren wurden die durch das Transfusionsgesetz und die Richt- und Leitlinien aktuell anzuwendenden Modalitäten der präoperativen Eigenblutspende überprüft und interpretiert. Eine genaue Untersuchung der bisher veröffentlichten Literatur bezüglich Kosten und Nutzen von Eigenblut wurde vorgenommen und die Übertragbarkeit auf die momentane in Deutschland bestehende Situation eruiert. Die Möglichkeit der Untersuchung der Motivation und Zahlungsbereitschaft der Patienten in Bezug auf die Eigenblutspende wurde anhand einer speziellen Literaturanalyse ermittelt.

Als eigene Untersuchungen wurden in dieser Arbeit eine Prozesskostenanalyse, eine Gewinnschwellenanalyse und die Entwicklung eines Entscheidungsbaumes vorgenommen.

Durch die vorgestellten methodischen Ansätze wird in dieser Arbeit ein Vorschlag zum sinnvollen Einsatz der präoperativen Eigenblutspende unter Berücksichtigung der oben beschriebenen unterschiedlichen Perspektiven vorgenommen.

Die Analyse der Möglichkeiten der Untersuchung der Patientenmotivation und -zahlungsbereitschaft bezüglich der Eigenblutspende zeigt, dass es durch die Zuhilfenahme speziell für diesen

Zweck erstellter Fragebögen gut möglich ist, eine wissenschaftlich basierte Aussage zu erhalten. Es wird deutlich, dass die Ängste der Patienten, sich bei einer Fremdbluttransfusion zu infizieren, nicht im Verhältnis zu den tatsächlich vorliegenden Bedingungen stehen. Die Bereitschaft der Patienten für die Eigenblutspende zu bezahlen hängt nicht nur signifikant von dem zu erwartenden Transfusionsrisiko ab, sondern auch vom Einkommen der befragten Person und der Angst vor einer Transfusion. Die über das tatsächliche Infektionsrisiko uninformierten Patienten überschätzten tendenziell die Gefahren der Fremdbluttransfusion. Durch diese Erkenntnisse kann die große Bedeutung einer adäquaten ärztlichen Patientenaufklärung hervorgehoben werden.

Die in dieser Arbeit vorgenommene Prozesskostenanalyse des an die aktuellen gesetzlichen Vorgaben angepassten Herstellungsvorgangs der präoperativen Eigenblutspende und die nachfolgende Analyse der aktuellen Literatur bezüglich der Risiken und des Nutzens der präoperativen Eigenblutspende mit Auftrennung in Erythrozytenkonzentrat und Frischplasmaeinheit zeigt, dass das Verfahren in seiner jetzigen Form wenig effizient und sehr kostspielig ist. Am Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde hierzu - beispielhaft im Rahmen dieser Arbeit - eine Gewinnschwellenanalyse erstellt, die diesen Sachverhalt eindrucksvoll dokumentiert.

Um einen sinnvollen Einsatz der präoperativen Eigenblutspende im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben erreichen zu können, wurden anhand des aktuellen wissenschaftlichen Status Quo und mittels moderner gesundheitswissenschaftlicher Methoden eine Analyse der Möglichkeiten von Fremdblut sparenden Methoden unter klinisch ökonomischen Aspekten erarbeitet:

Es zeigt sich, dass allein durch das Überdenken des kritischen Hämoglobinwertes, der zur Transfusion von Fremdblut führt, eine ganz erhebliche Menge an Fremdblutkonserven eingespart werden kann. Wie in dieser Arbeit dargestellt, liegt dieser mit 8 g/dl wesentlich tiefer als von

vielen Medizinern angenommen. Es gilt, die transfundierenden Ärzte über diesen Tatbestand aufzuklären.

Als nächster wichtiger Punkt konnte anhand eines Risikoanalysemodells in dieser Arbeit festgestellt werden, dass hinsichtlich der Indikation zur präoperativen Eigenblutspende ein Umdenken stattfinden muss: Wie sich durch die Untersuchungen zeigte, ist die Eigenblutspende, um nach klinisch ökonomischen Aspekten „wirksam“ zu sein, nur bei Patienten ohne erhöhtes Spenderisiko indiziert.

Hinsichtlich der Herstellungsmethode der Eigenblutpräparate ist eine bedeutende Neuerung durch die Entwicklung der „inline Leukozytendepletion“ entstanden. Mit dieser Technik ist es möglich, bei den entsprechenden Voraussetzungen auf die Separation der entnommenen Konserven in ein Erythrozytenkonzentrat und eine Frischplasmaeinheit zu verzichten. Dieser Tatbestand hat erhebliche Konsequenzen auf das Kosten/Nutzwert-Verhältnis der Eigenblutspende: Die Auftrennung der Eigenblutkonserve in ein Erythrozytenkonzentrat und eine Frischplasmaeinheit ist durch die vom Gesetzgeber vorgegebenen herstellungs- und arzneimittelrechtlichen Auflagen der Teil des Herstellungsprozesses, der das Produkt Eigenblut aufwendig und teuer werden lässt. Wie und ob sich die autologe Vollblutspende in das transfusionsmedizinische Szenario in Deutschland einfügen lässt und welche klinisch ökonomischen Konsequenzen dies hat, ist noch nicht ausreichend geklärt. Fakt ist aber, dass die bisherigen hauptsächlich durch amerikanische Studien beschriebenen Kosten/Nutzwert-Relationen sich durch die Implementierung dieses Herstellungsverfahrens vollständig verändern. In dieser Arbeit wurde (in Kooperation mit der von Dr. Uwe Siebert geleiteten Risk Analysis Group der Harvard University, Boston, USA) diesbezüglich ein Vorschlag für die Implementierung der aktuellen deutschen transfusionsmedizinischen Verhältnisse in ein Markov-Analyse-Modell erarbeitet.

Beim Betrachten der anderen autologen Verfahren, die als Fremdblut sparende Maßnahmen zur Verfügung stehen, kommen im transfusionsmedizinischen Konzept nach derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen nur zwei alternative Verfahren in Betracht:

Die maschinelle Autotransfusion ist nach unseren Erkenntnissen nur dann sinnvoll, wenn die teure zum Herstellungsprozess notwendige Verarbeitungsglocke erst dann geöffnet und in den Zentrifugationsvorgang eingebracht wird, wenn intraoperativ genug Blut gesammelt wurde, sodass sich ihr Einsatz lohnt. Nach unseren Recherchen ist dies bei einer Äquivalenz von ca. zwei Erythrozytenkonzentraten der Fall.

Das Verfahren der Hämodilution ist nach den in dieser Arbeit beschriebenen Erkenntnissen als alleinige Methode nur für bestimmte ausgewählte Eingriffe (wie z.B. große kieferorthopädische Eingriffe) geeignet. Die potenziell negativen Auswirkungen der Hämodilution auf das Gerinnungssystem haben in letzter Zeit zu neuem Untersuchungsbedarf bei dieser Methode geführt.

Die Applikation von niedrig dosiertem Erythropoietin beim Patienten als Zusatz zur präoperativen Eigenblutspende erscheint uns nach der Bewertung des dazu vorliegenden Studienmaterials grundsätzlich sehr sinnvoll. Verwendet man jedoch die von den Herstellern empfohlene hohe Dosierung, wird der Zusatz von Erythropoietin zur Eigenblutspende inakzeptabel teuer. Daher sollte die erforderliche Dosis unserer Ansicht nach, wie schon in einigen Pilotstudien geschehen, in weiteren Dosisfindungsstudien unabhängig von den von den Herstellern vorgeschlagenen Dosen ermittelt werden.

Durch die Kombination von verschiedenen Fremdblut sparenden Methoden ist eine effektivere Infektionsvermeidung durch Fremdbluttransfusionen möglich. Je nach Größe des Eingriffes und des zu erwartenden Blutverlustes können Operateur und Anästhesist bereits präoperativ die anzuwendenden Kombinationen gemeinsam planen und mit dem Patienten absprechen, denn der zu erwartende Blutverlust kann durch die in dieser Arbeit vorgestellte Rechenmethode anhand vorhergehender Operationen recht genau kalkuliert werden.

Von politischer Seite ist die Anwendung von Fremdblut sparenden Maßnahmen im Rahmen der Selbstversorgung mit Blut- und Plasmaderivaten in höchstem Maße gewollt.

Durch diese Arbeit wurden für die aktuelle transfusionsmedizinische Situation in Deutschland Vorschläge zur Verbesserung des Status Quo dargestellt. Durch die Untersuchung der leistungsmengen-, der kosten- und qualitätsbestimmenden Einflüsse und Entscheidungsprozesse bei der präoperativen Eigenblutspende wurde mit dieser Arbeit ein Public Health bezogener Ansatz vorgestellt und angewandt, um eine Grundlage für einen zukünftig sinnvollen Einsatz der Methode „präoperative Eigenblutspende“ zu geben.

Die vorgestellte Vorgehensweise beim Untersuchen einer medizinischen Methode soll auch einen Beitrag zur Entwicklung von Maßnahmen zum Schutz der Bürger vor überflüssigen, mangelhaften und unwirksamen Leistungen und vor vermeidbaren Versorgungsrisiken leisten. Hiermit sollen Prozesse zur Wahrung der Menschenrechte im Gesundheitswesen, insbesondere des Rechtes auf selbstbestimmten Umgang mit Gesundheit und Krankheit unterstützt werden.

7. *Ehrenwörtliche Erklärung*

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Angewandte Gesundheitswissenschaften zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Stellenwert der Eigenblutspende als Fremdblut sparende Maßnahme in der Bundesrepublik Deutschland - eine gesundheitswissenschaftliche Analyse" an der Universität Bielefeld unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Bernhard Güntert, Leiter der Arbeitsgruppe Management im Gesundheitswesen, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe weder in einem in- oder ausländischen gesundheitswissenschaftlichen Fachbereich (Public Health) ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch habe ich die vorliegende oder eine andere gesundheitswissenschaftliche Dissertation vorgelegt.

Jörg Hoffmann-Ottenjann

8. *Anhang 1: Liste der Expertenbefragung*

Prof. B. Güntert, Bielefeld

Dr. U. Siebert, Boston

Dr. D. Ahrens, Bielefeld

Prof. W. Schramm, München

Prof. V. Kretschmer, Marburg

Prof. O. Habler, Frankfurt

Prof. B. Zwissler, Frankfurt

Prof. Dr. Dr. K. Peter

PD. Dr. G. Kuhnle, München

Dr. L. Frey, München

PD. Dr. M. Spannagel, München

Karin Berger, München

9. Anhang 2: Werte zur Berechnung der Entscheidungsanalyse

Variable	Wert	Sensitivitätsbereich
<i>Operativer Tot</i>		
THEP (totale Hüftendoprothese)		
<i>Transfusionsreaktion (pro Erythrozytenkonzentrat)</i>		
Fatal ^{12, 47}	0,0001	0,00001 – 0,001
Nonfatal ^{12, 47} ₁	0,000002	0,0000002 – 0,00002
<i>Transfusionsinfektionen (pro Erythrozytenkonz.)</i>		
Hepatitis C ^{12, 47}	0,0003	0,00003 – 0,003
Hepatitis B ^{12, 47}	0,000005	0,00000005 – 0,00005
HIV ^{12, 47, 5}	0,0000022	0,000000022 – 0,000022
HTLV I/II ^{12, 47}	0,000017	0,000000017 – 0,00017
<i>Transfusions Infektions Outcome</i>		
Fulminante Hepatitis ^{12, 47}	0,005	0,0005 – 0,05
Behandelte Hepatitis, akut ^{12, 47}	0,025	0,01 – 0,05
Symptome akuter Hepatitis ^{12, 47}	0,25	0,15 – 0,40
Hepatitis C Heilung ^{12, 47}	0,5	0,25 – 0,75
Symptomatische chronische Hepatitis C ^{12, 47}	0,075	0,05 – 0,10
Hepatitis B Heilung ^{12, 47}	0,9	0,8 – 0,95
Symptomatische chronische Hepatitis B ^{12, 47}	0,015	0,01 – 0,02
Chron. Aktive Hepatitis (CAH) B oder C ^{12, 47}	0,4	0,3 – 0,6
Interferon für CAH B oder C ^{12, 47}	0,5	0 – 1,0
Leber Biopsie bei Interferon Therapie(CAH) ^{12, 47}	1,0	
HTLV I/II Myelopathie ^{12, 47}	0,01	0,001 – 0,1
<i>Lebensqualitätsmessungen</i>		
Symptome akuter Hepatitis pro Jahr (p.a.) ^{12, 47}	0,0385	0,0192 – 0,0769
Behandelte Hepatitis, akut (p.a.) ^{12, 47}	0,0192	0,0096 – 0,0385
Leberbiopsie (p.a.) ^{12, 47}	0,0055	0,0027 – 0,0192
Interferon Therapie (p.a.) ^{12, 47}	0,0385	0,0192 – 0,0769
Symptomatische chronische Hepatitis B, C ^{12, 47}	0,9	0,75 – 0,95
Asymptomatische chronische Hepatitis B, C ^{12, 47}	0,99	0,95 – 1
HIV Infektion (vor AIDS) (p.a.) ^{12, 47}	0,5	0,3 – 0,8
AIDS (p.a.) ^{12, 47}	0,25	0 – 0,5
HTLV I/II (p.a.) ^{12, 47}	0,9	0,75 – 0,95
<i>Kosten (EUR)</i>		
Gabe des ersten Fremdblutkonzentrates	91,30	
Gabe jedes weiteren Fremdblutkonzentrates	56,90	
Gabe eines Eigenblutkonzentrates	???????	
Nicht fatale Transfusionsreaktion	1800	1200 – 2400
Evaluation der akuten symptomatischen Hepatitis	3000	2000 – 4000
Behandelte akute Hepatitis	33000	20000 – 50000
Leberbiopsie	400	300 – 2000
Interferon Therapie ¹²	4300	3500 – 6000
Folgebehandlungen der chron. Hepatitis (p.a.)	3000	2000 – 4000
HTLV Myelopathie (p.a.) ¹²	12000	5000 – 50000
HIV/AIDS (p.a.)	10000	5000 - 50000
<i>Lebenserwartung</i>		
THEP (in Jahren)	???	
HIV/AIDS (in Jahren) ⁴⁷	9	
Mortalität für chronische Hepatitis (pro Jahr)	0,0035	

Tabelle 9: Werte zur Berechnung der Entscheidungsanalyse

10. **Anhang 3: Blutverlustberechnungen und Nettogewinn an Erythrozyten bei Eigenblutspende**

Mercuriali-Formel:

Blutvolumen: (BV)

Nadler et al.:

$$BV[\text{ml}] = [(0,3669 \times \text{Height}^3[\text{m}]) + (0,03219 \times \text{Weight}[\text{kg}]) + 0,6041 (\text{Männer})] \times 1000.$$

$$BV[\text{ml}] = [(0,3561 \times \text{Height}^3[\text{m}]) + (0,03308 \times \text{Weight}[\text{kg}]) + 0,1833 (\text{Frauen})] \times 1000.$$

Zirkulierendes Erythrozytenvolumen vor OP: (zEVpräOP)

$$ZEV\text{präOP}[\text{ml}] = BV[\text{ml}] \times (\text{Hct}(\%)_{\text{präOP}}/100) \times 0,91.$$

Verlorenes Erythrozytenvolumen: (vEV)

- Für den Patienten zählt (Blutverlust im entsprechenden Set-Up) (+hoEK+auEK)

Verlorenes Erythrozytenvolumen:

$$\begin{aligned} VEV[\text{ml}] &= (BV[\text{ml}] \times (\text{Hct}(\%)_{\text{präOP}}/100) \times 0,91) - (BV[\text{ml}] \times (\text{Hct}(\%)_{5.\text{TagpostOP}}/100) \times 0,91) + tEV[\text{ml}]. \\ &= zEV\text{präOP} - (BV[\text{ml}] \times (\text{Hct}(\%)_{5.\text{TagpostOP}}/100) \times 0,91) + tEV[\text{ml}]. \end{aligned}$$

- Für Chirurgen und für Qualitätssicherung: bei OP verloren gegangenes Blut (+hoEK+auEK+CSEV):

Chirurgischer Erythrozytenverlust:

$$\text{ChirvEV}[\text{ml}] = (BV[\text{ml}] \times (\text{Hct}(\%)_{\text{präOP}}/100) \times 0,91) - (BV[\text{ml}] \times (\text{Hct}(\%)_{5.\text{TagpostOP}}/100) \times 0,91) + tEV[\text{ml}] + \text{CSEV}[\text{ml}].$$

- Für den definitiven Outcome: Erythrozytenvolumendifferenz vor und nach OP.

Erythrozytenvolumendifferenz:

$$\text{DiffEV}[\text{ml}] = (BV[\text{ml}] \times (\text{Hct}(\%)_{\text{präOP}}/100) \times 0,91) - (BV[\text{ml}] \times (\text{Hct}(\%)_{5.\text{TagpostOP}}/100) \times 0,91).$$

$$\text{Blutverlust}[\text{ml}] = vEV[\text{ml}]/\text{gemittelter postoperativer Hct}.$$

$$\text{gemittelter postoperativer Hämatokrit (Hct): } (\text{Hctpod1}(\%)/100) + (\text{Hctpod2}(\%)/100) + (\text{Hctpod3}(\%)/100)/3.$$

Transfundiertes Erythrozytenvolumen (tEV):

$$tEV = \text{thoEV} + \text{tauEV}.$$

Transfundiertes Erythrozytenvolumen (thoEV) aus homologen

Konserven:

$$\text{ThoEV} = \text{Transfundierte Konserven} \times 190 \text{ ml}.$$

Transfundiertes Erythrozytenvolumen (tauEV) aus autologen Konserven:

Mit dem dokumentierten Hämoglobinwert vor der jeweiligen Eigenblutspende (PBD) wird der Hämatokritwert durch die Annäherung $Hct[\%] = 3 \times Hb[g/dl]$ ermittelt.

Das gespendete Erythrozytenvolumen beträgt somit:

$PBD1_{gespEV}[ml] = ((3 \times HbPBD1[g/dl])/100) \times 450 \text{ ml}$.

Ebenso für PBD2, PBD3 und PBD4.

Um das bei Rücktransfusion in der autologen Konserve vorhandene Erythrozytenvolumen anzugeben, muss die Hämolyserate berücksichtigt werden:

$PBD1_{transEV}[ml] = (((3 \times HbPBD1[g/dl])/100) \times 450 \text{ ml}) \times 0,87$.

$PBD2_{transEV}[ml] = (((3 \times HbPBD2[g/dl])/100) \times 450 \text{ ml}) \times 0,88$.

$PBD3_{transEV}[ml] = (((3 \times HbPBD3[g/dl])/100) \times 450 \text{ ml}) \times 0,91$.

$PBD4_{transEV}[ml] = (((3 \times HbPBD4[g/dl])/100) \times 450 \text{ ml}) \times 0,92$.

Denn:

Verfallsraten einer Blutkonserve:

Nach 1 Woche 0,08,

Nach 2 Wochen 0,09,

Nach 3 Wochen 0,12,

Nach 4 Wochen 0,13.

Da bei der Rücktransfusion einer autologen Konserve nicht dokumentiert wurde, von welcher Abnahme diese stammte, muss das Erythrozytenvolumen in einer autologen Konserve ermittelt werden:

Erythrozytenvolumen pro gespendete autologe Konserve:

$EV_{auEK} = (PBD1_{transEV}[ml] + PBD2_{transEV}[ml] + PBD3_{transEV}[ml] + PBD4_{transEV}[ml])/4$.

Transfundiertes Erythrozytenvolumen (tauEV) aus autologen Konserven:

$TauEV = \text{Transfundierte Konserven} \times ((PBD1_{transEV}[ml] + PBD2_{transEV}[ml] + PBD3_{transEV}[ml] + PBD4_{transEV}[ml])/4)$.

Falls weniger als 4 Konserven präoperativ gespendet wurden, muss die Berechnung dementsprechend geändert werden.

Erythrozytenvolumen im Cellsaverblut (CSEV): 50%

$CSEV[ml] = \text{Menge der Cellsavereinfuhr}[ml] \times 0,5$.

TEP: PBD – Autologe präoperative Spende

Erythrozyten:

Dilutionsvolumen[ml] = Erythrozytenvolumen bei 1.Präoperativer Spende – Erythrozytenvolumen vor der Operation (zEV).

Erythrozytenvolumen bei 1.Präoperativer Spende[ml] =
 $(((\text{Hb[g/dl]} \text{ bei 1. Spende}) \times 3)/100) \times \text{BV[ml]} \times 0,91$.

Ebenso für 2., 3. Und 4. Spende.

Erythrozytenvolumen nach 1.präoperativer Spende =
 $(((\text{Hb[g/dl]} \text{ bei 1. Spende}) \times 3)/100) \times \text{BV[ml]} \times 0,91) - (((\text{Hb[g/dl]} \text{ bei 1. Spende}) \times 3)/100) \times 0,91 \times 450 \text{ ml}$.

Abgenommenes Blutvolumen pro Eigenblutspende = 450 ml.

Neosynthese:

Gebildetes Erythrozytenvolumen von 1.Spende bis zur 2. Spende =
 Erythrozytenvolumen bei 2.Spende – Erythrozytenvolumen nach 1.Spende.

Ebenso für 3.,4. Spende und bis zur OP.

Gebildetes Erythrozytenvolumen von 1.Spende bis zur 2. Spende pro Tag
 = (Erythrozytenvolumen bei 2.Spende – Erythrozytenvolumen nach 1.Spende)/Tage von 1.Spende bis zur 2.Spende.
 Ebenso für 3.,4. Spende und bis zur OP.

Neosynthese gesamt = gebildetes EV bis zur 2.Spende + gebildetes EV bis zur 3.Spende + gebildetes EV bis zur 4.Spende + gebildetes EV bis zur OP.

Gespendete Erythrozyten = $(((\text{Hb[g/dl]} \text{ bei 1. Spende}) \times 3)/100) \times 0,91 \times 450 \text{ ml} + (((\text{Hb[g/dl]} \text{ bei 2. Spende}) \times 3)/100) \times 0,91 \times 450 \text{ ml} + (((\text{Hb[g/dl]} \text{ bei 3. Spende}) \times 3)/100) \times 0,91 \times 450 \text{ ml} + (((\text{Hb[g/dl]} \text{ bei 4. Spende}) \times 3)/100) \times 0,91 \times 450 \text{ ml}$.

Kontrolle: Neosynthese müsste dem gespendeten Erythrozytenvolumen minus dem Dilutionserythrozytenvolumen entsprechen

Differenz: Kontrolle - Neosynthese

Hämoglobinwerte:

Hämoglobinwert nach 1.Spende (HbpoPBD1[g/dl]): (errechnet, da nicht angegeben):

(Erythrozytenvolumen nach 1.Spende [ml]/BV[ml]) x (100/3) =
 $\text{HbpoPBD1[g/dl]} = (\text{zEVpoPBD1[ml]} \times 100) / (\text{BV[ml]} \times 0,91 \times 3)$.
 $(\text{HbpoPBD1[g/dl]} \times \text{BV[ml]} \times 0,91 \times 3) / 100 = \text{zEVpoPBD1[ml]}$.
 $(\text{HbpoPBD1[g/dl]} \times 3)/100 \times \text{BV[ml]} \times 0,91 = \text{zEVpoPBD1[ml]}$.qed.
 Ebenso für 2., 3. Und 4. Spende.

Veränderter Hämoglobinwert von 1.Spende bis zur 2.Spende
 (deltaHb1.PBD-2.PBD) = Hb-Wert bei 2.Spende – Hb-Wert nach 1.Spende.
 Ebenso für 3.,4. Spende und bis zur OP.

11. Literaturverzeichnis

- 1 Allain J.P., Akehurst R.L., Hunter J. (1998): Autologous transfusion 3 years on. What is new? What has happened? *Transfus Today* December:26-27.
- 2 American Society of Anaesthesiologists Task Force (1996): Practice guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anaesthesiologists Task Force on blood component therapy. *Anesthesiology* 84:732-747.
- 3 Andersen H.H., Schulenburg, J.M. Graf v.d. (1987): Kommentierte Bibliographie zur Gesundheitsökonomie, Berlin.
- 4 Andreae C. A. (1981): Anmerkungen zum Stellenwert ökonomischer Überlegungen im Gesundheitswesen dargestellt am Beispiel der Nutzen/Kosten-Analyse, Wiesbaden.
- 5 von Auer F. (2002): Autologe Transfusion - Pro und Contra aus gesundheitspolitischer Sicht; *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37: 677-696.
- 6 von Auer F. (1999): Das neue Transfusionsgesetz: Eine Darstellung der wesentlichen Aspekte. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz*, 42: 95-99.
- 7 Bardenheuer M., Nast-Kolb D. (2000): Blutersatz in der Unfallchirurgie. *Der Unfallchirurg*, 103: 389-400.
- 8 Beck J.R., Kassirer J.P., Pauker S.G. (1982): A convenient approximation of life expectancy (the "DEALE"). I. Validation of the method. *Am J Med* 73:883-888.
- 9 Berneck S., Michaelis G., Biscoppping J. (1997): Kosten und Effektivität der maschinellen Autotransfusion in der operativen Medizin. In: *Aktuelles zur Eigenbluttransfusion*. Mempel W., Mempel M., Endres W. (Hrsg). Sympomed. München
- 10 BGH - Rechtsprechung: Urteil vom 17.12.1991 zur Aufklärung der Patienten über eine mögliche Bluttransfusion und über die Eigenblutspende. Az.: VI ZR 40/91, JZ 1992, S.421.
- 11 Biesma D.H., Marx J.J. et al.(1994): Lower homologous blood requirement in autologous blood donors after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* 344:367-370.
- 12 Birkmeyer J.D, Goodnough L.T., AuBuchon J.P., Noordsu P.G., Littenberg B. (1993): The cost-effectiveness of preoperative autologous blood donation for total hip and knee replacement. *Tranfusion*; 33: 544-551.
- 13 Birkmeyer J.D., AuBuchon J.P., Littenberg B., O'Connor G.T., Nease R.F., Nugent W.C., Goodnough L.T. (1994): Cost-effectiveness of preoperative autologous blood donation in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*; 57:161-169.

- 14 Blajchman M.A. (1999): Transfusion-associated immunomodulation and universal white cell reduction: are we putting the cart before the horse ? Transfusion 39:665-670.
- 15 Bleichrodt H., Johannesson M. (1997): Standard gamble, time trade-off and rating scale: experimental results on the ranking properties of QALYs, Journal of Health Economics 16: 155-175.
- 16 Böcker W., Schmidt L., Boysen H. et al (1995): Erfahrungen mit einem Risikoscore für Eigenblutpatienten zur Spendetauglichkeitsbeurteilung; In Mempel W., Schwarzfischer G., Mempel C. (Hrsg) Eigenbluttransfusion heute, Hämatologie, Bd 4 Sympomed, München, 121-128.
- 17 Bormann B., Schleinzner W. (1993): Kosten in der Eigenblutspende. Chir Gastroenterol 9:290-292.
- 18 Bormann v.B., Vollenkemper N. (1984): Klinische Aspekte der Zellseparation in der Herzchirurgie In: Autotransfusion – Aktueller Stand – Zukunftsaspekte (Tagungsbericht).In: Homann B., Paravicini D. (Hrsg).Anaesthesist 33:600.
- 19 Bormann v.B. (1991): Intra-und postoperatives Cell-Saving. Anaesthesist 40 (Suppl 2), 80.
- 20 Bormann v.B., Holleufer R. (1991): Diskussionsbeitrag zu Intra- und postoperativem Cell-Saving ZAK 91 Interlaken/Schweiz.
- 21 Brecher M.E., Goodnough L.T., Monk T. (1999): Where does preoperative erythropoietin therapie count? A mathematical perspective. Transfusion 39: 392-395.
- 22 Breyer F., Zweifel P. (1999): Gesundheitsökonomie, Berlin.
- 23 Brune T., Nickel S., Rabe H. et al. (1994): The placenta as a source for autologous blood donation for neonatal intensive care patients Vortrag DGTI- Kongress, Saarbrücken.
- 24 Bryson G.L., Laupacis A., Wells G.A. for the international study of perioperative Transfusion (1998): Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogenic transfusion? A meta analysis. Anesth Analg 86:9-15.
- 25 Bullinger M. (1996):Lebensqualität in der Medizin – Grundlagen, Verfahren, Anwendungsgebiete in Schulenburg, Graf v. d. (Hrsg.) Ökonomie in der Medizin, Stuttgart, 45 – 49.
- 26 Bundesärztekammer (2001): Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 2. Aufl. Bundesärztekammer.
- 27 Bundesärztekammer (Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat) (1995): Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Deutscher Ärzte Verlag. 222p.
- 28 Busch O.R., Hop W.C., Hoynck van Papendrecht M.A. (1993): Blood transfusion and prognosis in colorectal cancer. N Eng J Med, 328:1372-6.

- 29 Carson J.L., Terrin M.L., Barton F.B., Aaron R., Duff A. (1998): A pilot randomized trial comparing symptomatic vs. hemoglobin-level-driven red blood cell transfusions following hip fracture. *Transfusion* 38:522-529.
- 30 Carson J.L., Duff A., Poses R.M., et al. (1996): Effekt of anämia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*; 348: 1055-1060.
- 31 Coyle D., Lee K.M., Fergusson D.A., Laupacis A. (1999): Economic analysis of erythropoietin use in orthopaedic surgery. *Transfu Med* 9: 21-30.
- 32 Detsky A.S., Naglie I.G. (1990): A clinicans guide to cost-effectiveness analysis . *Ann Intern Med* 113: 147-157.
- 33 Deutsche Gesellschaft zur Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Berufsverband deutscher Anästhesisten, Berufverband deutscher Chirurgen (1994). Ergänzende Empfehlung zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion der Bundesärztekammer über Eigenblutspende und Eigenbluttransfusion. *Anaesth Intensivmed* 35: 82.
- 34 Deutsche Gesellschaft für Public Health (Hrsg.) (1999): Public-Health-Forschung in Deutschland. Bern-Göttingen-Toronto-Seattle.
- 35 Domen R. E. , Ribicki L. A. , Hoeltke G. A. (1995): An analysis of autologous blood donor motivational factors, *Vox sangius* 69: 110-113.
- 36 Drummond M.F., Stoddart G.L., Torrence G.W. (1987): *Methods of the economic evaluation on health care programmes*, Oxford.
- 37 Drummond M., Teeling Smith G. und Wells N. (1989): *Wirtschaftlichkeitsanalyse bei der Entwicklung von Arzneimitteln*, Bonn.
- 38 Drummond M., Teeling Smith G. L., Wells N. (1989): *Wirtschaftlichkeitsanalysen bei der Entwicklung von Arzneimitteln*, Bonn.
- 39 Drummond M., Torrance G., Mason J. (1993): Cost effectiveness League Tables: More harm than good? In *Social Science and Medicine* 37: 33-40.
- 40 Drummond M. et al. (1993): Standardizing methodologies for economic evaluation in health care: *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 9/1, 26-36.
- 41 Drummond M., Brandt B., Luce B. (1993): Standardizing methodologies for economic evaluation in health care; practice, problems and potential. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 9: 26-35.
- 42 Drummond, M.F. (1980): *Principles of Economic Appraisal in Health Care*. Oxford University Press. Oxford.
- 43 Drummond, M.F. (1981): *Studies in Economic Appraisal in Health Care*. Oxford University Press. Oxford.
- 44 Drummond, M.F., Stoddart, G.L., Torrence, G.W. (1987): *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press. Oxford.

- 45 Egger M., Smith G.D. (1995): Misleading meta-analysis. *BMJ*;310:752-754.
- 46 Eisenhart-Rothe B. von (1995): Vollblut oder Blutkomponenten bei "Eigenblut vor planbaren Operationen" in Mempel W., Schwarzfischer G., Mempel C. (Hrsg.) *Eigenbluttransfusion heute, Hämatologie*, Bd. 4 Sympomed, München, 57-62.
- 47 Etchason J., Petz L., Keeler E., Calhoun L., Kleinman S., Snider C., Fink A., Brook R. (1995): The cost-effectiveness of preoperative autologous blood donation. *N Engl J Med*; 332:719-724.
- 48 Fergusson F. et al (1999): Technologies to minimize blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. *Intl. J. of Technology Assessment in Health Care* 15(4): 717-728.
- 49 Finkler S.A. (1982): The distinction between costs and charges. *Ann Int Med* 96:102-109.
- 50 Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, Fergusson D. for the International Study of Perioperative Transfusion (ISOP) Investigators (1998): Perioperative autologous donation decreases allogenic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion. Results of a meta-analysis. *Arch Intern Med*; 158: 610-616.
- 51 Fox D.M., Leichter H.M. (1991): Rationing Care in Oregon: The new accountability. In ; *Health Affairs* 10: 7-25.
- 52 Frey L., Spannagl M., Berger K., Hoffmann J., Wittmann C., Schramm W. (2002): Transfusion practice of blood components and blood derivatives in Germany; *Infus Ther Transfus Med* 29: (Sonderheft 1) 1-70.
- 53 Fricke M., Kretschmer V. (1985): Die Eigenblutspende in Bocksprungtechnik. *Infusther Klein Ernähr* 15:19-22.
- 54 Georgi R. (1991): Der ökonomische Aspekt der autologen Bluttransfusion am Beispiel des prothetischen Hüftgelenkersatzes. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerztherapie* 26:205-206.
- 55 Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz-TFG) vom 1.Juli 1998; *BGBI. I S 1752*.
- 56 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) vom 24.08.1976 (*BGBI I S.:2445*, in der Neufassung vom 11.12.1998 (*BGBI. I S.: 3586*))
- 57 Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten beim Menschen (Bundesseuchengesetz - BsechG) vom 18.07.1961 (*BGBI I S.:1012, 1300*), neugefasst durch Bekanntmachung vom 18.12.1979 (*BGBI.I S.: 2262; 1980 BGBI.I S.: 151*).
- 58 §5 Absatz 3 Satz 1, Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG) vom 01.July 1998 (*BGBL.I. 1752ff*)
- 59 Golan E. H. and Shechter M. (1993): Contingent Valuation of supplemental health care in Israel, *Medical Decision making*, 13: 302 – 310.

- 60 Gold M.R., Siegel J.E., Russel L.B., Weinstein M.C. (1996): Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Oxford: Oxford University Press.
- 61 Goldfinger D., Heimowitz M. (1994): Controversies in Transfusion medicine – Is autologous Transfusion worth the cost? *Pro. Transfusion* 34:75-78.
- 62 Good Manufacturing Practice, Medicinal product for human and veterinary use, Vol.4 (1997 Edition) ISBN 92 - 828 - 2029 -7.
- 63 Goodnough L.T., Brecher M.E., Kanter M.H.H., AuBuchon J.P. (1999): Transfusion Medicine. First of two parts – blood transfusion. *N Engl J Med* 340: 438-447.
- 64 Goodnough L.T., Monk T.G., Andriole G.L. (1997): Erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 336: 933-938.
- 65 Goodnough L.T. (1998): Controversies in autologous blood procurement. *Br. J. Anaesth.* 81 (Suppl. 1) 67-72.
- 66 Goodnough L.T., Grishaber J.E., Birkmeyer J.D., Monk T.G., Catalona W.J. (1994): Efficacy and cost-effectiveness of autologous blood predeposit in patients undergoing radical prostatectomy procedures. *Urology*; 44: 226-231.
- 67 Goodnough L.T., Bravo J.R., Hsueh Y.S., Keating L.T., Brittenham G.M. (1989): Red blood cell mass in autologous and homologous blood units. Implications for risk/benefit assessment for autologous blood cross-over and directed blood transfusion. *Transfusion* 29:821-822.
- 68 Goodnough L.T., Bodner M.S., Martin J.W. (1994): Blood transfusion and blood conservation: Cost and utilization issues. *Am J Med Qual* 9: 1726-1730.
- 69 Goodnough L.T. (1998): Controversies in autologous blood procurement. *Br. J. Anaesth.* 81 (Suppl. 1): 67-72.
- 70 Grabowski H.G., Hansen R.W. (1990): Economic scales and Tests, Spilker, B. (Hrsg.): Quality of life assessments in clinical trials, New York, 61 – 70.
- 71 Greiner W. (1995): Die Messung indirekter Kosten in ökonomischen Evaluationsstudien am Beispiel krankheitsbedingter Produktivitätsverluste, *Homo Oeconomica* 13, 167-188.
- 72 Habler O., Kleen M., Hutter J., Meßmer K. (2000): Akute normovolämische Hämodilution (ANH) *Anaesthesist*; 49:939-948.
- 73 Habler O., Meßmer K. (2000): Acute normovolemic hemodilution (ANH). Effect of ANH on leftventricular diastolic function. *Anaesthesist*, 49: 939-948.
- 74 Halpern N.A., Alicea M., Seabrook B., Spungen A., Greenstein R. (1997): Isolyte S, a physiologic multielectrolyte solution, is preferable to normal saline to wash cell saver salvaged blood: conclusion from a prospective, randomized study in a canine model. *Crit Care Med* 25: 2031-2038.

- 75 Hanemann W. M. (1994): Valuing the environment through contingent valuation. *Journal of economic Perspectives*, 8: 19 – 43.
- 76 Hansen E., Knuechel R., Altmeppen J., Taeger K. (1999): Blood irradiation for intraoperative autotransfusion in cancer surgery: demonstration of efficient elimination of contaminating tumor cells. *Transfusion* 39:608-615.
- 77 Healy J.C., Frankforter S.A., Graves B.K., Reddy R.L., Beck J.R. (1994): Preoperative autologous blood donation in total hip arthroplasty. A cost-effectiveness analysis. *Arch Pathol Lab Med*; 118:465-470.
- 78 Hebert P.C., Wells G., Blajchman M.A. et al. (1999): A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340 (Suppl 6): 409-417.
- 79 Hebert P.C., Yetsir E., Martin C., Blajman M.A. (2001): Is a low transfusion threshold safe in critical ill patients with cardiovascular disease. *CritCare Med* 29:227-233,
- 80 Heiss M.M., Pachmann U., Mayer G. et al. (1989): Auswirkungen der Eigenbluttransfusion auf die postoperative Komplikationsrate des kolorektalen Karzinoms - Eine prospektiv randomisierte Studie. In Mempel W., Heim M.U. (Hrsg.): *Methoden der präoperativen Eigenbluttransfusion*. Demeter, München, 18-25.
- 81 Heiss M.M., Mempel W., Jauch K.W. (1993): Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. *Lancet* 342: 1328-33.
- 82 Henke K.D., Martin K., Behrens C. (1997): Direkte und indirekte Kosten von Krankheiten in der Bundesrepublik Deutschland 1980 und 1990. *Zeitschrift für gesundheitswissenschaften* 1997; 5 (2), 123-141.
- 83 Henn-Beilharz A., Krier C. (1991): Wege zur Einsparung von Fremdblut. Konzepte der autologen Bluttransfusion. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzthe* 26: 61-75.
- 84 Hodgkinson B. (März 1999): Towards safer blood transfusion practice. *J Qual Clin Pract.*; 19 (1): 63-7.
- 85 Hoffmann J., Frey L., Schramm W. (1999): Quality Management an economic aspects in hemotherapy in the federal republic of germany: Description of a retrospective cross-sectional multicenter trial; in 30th Hemophilia Symposium Hamburg 1999 (I.Scharrer/W. Schramm eds.) Springer Berlin 2001.
- 86 Houston F., Foster J.D., Chong A., Hunter N., Bostock C.J. (2000): Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 356 (9234):999-1000.
- 87 Huber T.S., McGorray S.P., Seeger J.M. (1997): Intraoperative autologous transfusion during elective infrarenal aortic reconstruction: A decision analysis model. *J Vasc Surg* 25:984-994.

- 88 Huet C., Salmi L.R., Fergusson D., Rubens F., Lauoacis A. (1999): A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogenic blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. International Study of perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anest Analg* 89:861-869.
- 89 Jensen L.S., Kissmeyer-Nielsen P., Wolff B., Ovist N. (1996): Randomized comparison of leukocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* 348 (9031):841-845.
- 90 Johannesson M., Weinstein M.C. (1993): On the desision rules of cost-effectiveness analysis. In: *Journal of health economics* 12:459-467.
- 91 Kahneman D., Tversky A. (1979): Prospect Theory: an analysis of decision under risk; *Econometrica* 47: 263-291.
- 92 Kaplan R.M. (1995): Utility Assessment for estimating quality-adjusted life years. In: Sloan F.A., *Quality Assesment*, 31-60.
- 93 Karger R., Weipert-Kretschmer M., Kretschmer V. (1997): Pre-operative autologous blood and plasma donation and retransfusion *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* Vol. 11/2 , 319-333.
- 94 Karger R., Helfen M., Griss P., Kretschmer V. (1996): Einfluß der autologen Vollbluttransfusion auf den postoperativen Verlauf nach elektiven orthopädischen Eingriffen. In: Mempel W, Mempel M Endres W (Hrsg) *Hämatologie Bd 5: Eigenbluttransfusion aus heutiger Sicht*. 8. Informationstagung über Eigenbluttransfusion, München. 31. März – 1. April 1995. Sympomed. München, 189-196.
- 95 Karger R., Kretschmer V. (2000): Preoperative autologous blood donation-efficacy, effectiveness, efficiency. *Infus Ther Transfus Med*, 27:16-22.
- 96 Kasper S.M., Gerlich W., Buzello W. (1997): Preoperative red cell production in patients undergoing weekly autologous blood donation. *Transfusion* 37:1058-1062.
- 97 Kellnar S. Heim M.U., Oberhauser M. et al. (1989): Erfahrungen bei der autologen Transfusion zwischenzeitlich tiefgefrorenen Blutes bei größeren kinderchirurgischen Eingriffen in Mempel W., Heim M.U. (Hrsg.) *Methoden der perioperativen Eigenbluttransfusion*, Demeter, München, 67-69.
- 98 Kim D.M., Brecher M.E., Estes T.J., Morrey B.F. (1993): Relationship of hemoglobin level and duration of hospitalisation after total hip arthroplasty: implication for the transfusion target. *Mayo Clinic Proc* 68:37-41.
- 99 Kloesel, Cyran, (1998): §13 AMG, Anm. 17; Bay-ObLG, NJW, 3430, 3431.
- 100 Klose T., Herlemann B., Leidl R. (1999): Kostenmessung in der ökonomischen Evaluation von Gesundheitsleistungen: die Kosten der stationären Akutversorgung am universitätsklinikum Ulm. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 1999; 7 (4), 351-372.

- 101** Koch H. (2000): Leitlinien auf allerhöchste Verordnung? Bayerisches Ärzteblatt, 8: 353.
- 102** Koopmanschap M. A. (1994): Complementary analyses in economic evaluation of health care, Rotterdam.
- 103** Koopmanschap M.A., Rutten F.H.H., van Ineld B.M., van Roijen L.(1995): The friction cost method of measuring indirect costs of disease. J of Health Economics 14, 171-189.
- 104** Kopko P.M., Holland P.V. (1999): Transfusion-related acute lung injury. Br J Haematol 105:322-329.
- 105** Koury M.J., Bondurant M.C. (1990): Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. Science 248: 378-381.
- 106** Kramer M.S. (1988): Clinical Epidemiology and Biostatistics. A primer for Clinical Investigators and Decision-Makers. Berlin Springer.
- 107** Kretschmer V., Weippert-Kretschmer M., Mortelmanns Y. et al. (1994): Risikoabwägung und -minderung bei präoperativer Eigenblutspende. In Sibrowski W, Stangel W & Wegener S (eds) Transfusionsmedizin 1993/94. Beiträge zur Infusionstherapie und Transfusionsmedizin 32; 481-487.
- 108** Kretschmer V. (1994): Risk of infection from blood and blood products in the context of the AIDS scandal in Germany. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 32 : 2-6.
- 109** Kretschmer V., Khan-blouki K., Biermann E., Söhngen D., Eckle R. (1988): Improvement of blood component quality-automatic separation of blood components in a new bag system. Infusionsther 15 : 232-239.
- 110** Kretschmer V., Weippert-Kretschmer M. (1994): Eigenblut als Vollblut oder Blutkomponenten ? Anästh Intensivmed 35: 125-127.
- 111** Kretschmer V., Köppen-Castrop A., Söhngen D., Lammers M., Egbring R., Prinz H. (1987): Herstellung leuko/thrombozytenarmer Erythrozytenkonzentrate. Beitr Infusionstherapie klein Ernähr 18: 151-154.
- 112** Kretschmer V., Blauhut B. (1997): Blood, blood products and blood saving. Bailliere Clinical Anaesthesiology, 11: 319-333.
- 113** Kruskall M.S. (1990): Controversies in transfusion medicine; the safety and utility of autologous donations by pregnant patients; Pro Transfus 30 : 168-170.
- 114** Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. (1988): An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. New Engl J Med; 318: 1728-1733.
- 115** Laupacis A., Fergusson D. (1998): Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. Transfu Med 8: 309-317.

- 116 Lee S. J., Neumann P. J. (1997): Patients` willingness to pay for autologous blood donation. *Health Policy* 40: 1 – 12.
- 117 Lee S.J., Liljas B., Neumann P.J. (1998): The impact of risk information on patients willingness to pay for autologous blood donation, *Med. care*, Aug;36 (8):1162-73.
- 118 Leidl R. v.d. Schulenburg J.M., Wasem J. eds. (1999) Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive. *Health Technoöogy Assessment*. Baden-Baden: Nomos;1999, 156-170.
- 119 Leidl R. (2001):Gesundheitsökonomie als Fachgebiet, *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaft*, 2/2, 131-148.
- 120 Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Hrsg.: Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, Deutsche Ärzte Verlag, Köln, 1994.
- 121 Lenz G., Reuland P. Decker K., Hertl H. (1992): Intraoperative Autotransfusion während Tumorchirurgie In Mempel W., Schwarzfischer G., Mempel C. (Hrsg): *Aktueller Stand der Eigenbluttransfusion, Hämatologie*, Bd 1 Sympomed, München, 129-132.
- 122 Lipscomb J. (1989):Time preference for health in cost-effectiveness analysis. In: *medical Care* 27 (Supplement): 233-253.
- 123 Loos JA, Aken van WG (1998): Herstellung von Blutkomponenten. in: *Transfusionsmedizin*. Mueller-Eckardt (Hrsg). Springer, Berlin.
- 124 Mandelblatt J.S., Fryback D.G., Weinstein M.C., Russel L.B., Gold M.R., Hadorn D.C. an members of the panel on Cost-Effecziveness in Health and Medicine (1997) Assessing the effectiveness of health interventions for cost-effectiveness analysis. *Annals of General Int Medicine* 12 (9), 551-558.
- 125 Marchetti W., Barosi L. (2000): Cost effectiveness of epoietin and autologous blood donation on cardiopulmonary bypass surgery. *Transfusion* 40 (6): 673-681.
- 126 Marckmann G., Siewert U. (2002) Kosteneffektivität als Allokationskriterium in der Gesundheitsversorgung. *Zeitschrift für medizinische Ethik* 48 (2), 171-190.
- 127 Mason J., Drummond M. (1998): The DH register of cost-effectiveness studies: A review of study content and quality, Discussion paper Center for Health Economics University York 128, York.
- 128 Mc Carthy B.D., Wong J.B., Munoz A., Sonnenberg F.A. (1993) Who should be screened for HIV infection ? A cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med* 153:1107-16.
- 129 Mercuriali F., Inghilleri G. (1996): Proposal of an algorithm to help to choice of the best transfusion strategy. *Curr Med Res Opin* 13: 465-78.

- 130 Mercuriali F, Inghilleri G (1998): Management of preoperative anaemia. Br. J. Anaesth. 81 (Suppl. 1) 56-61.
- 131 Messmer K. (1996): Consensus statement using epoetin alfa to decrease the risk of allogeneic blood transfusion in the surgical setting. Roundtable of Experts in Surgery Blood Management. Semin Hematol 33/2 (Suppl. 2) 78-80.
- 132 Meyer R. (2002): BSE: Bluttransfusion als mögliche Auslöser; Deutsches Ärzteblatt, Jg.99, Heft 34-35, Seite 1893.
- 133 Mitchell R.C., Carson R.T. (1989): Using surveys to value public goods: The contingent valuation method. 1st ed. Washington DC: Resource for the Future.
- 134 Mitchell R. C. and Carson R. T. (1991): Using Surveys to Value Public goods: The contingent valuation Method, 2st edn. , resource for the future, Washington DC.
- 135 Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesgesundheitsministeriums für Gesundheit: Empfehlung zur Bestellung und Aufgaben von Transfusionsverantwortlichen, Transfusionsbeauftragten, Transfusionskommissionen und Arbeitskreisen für Hämotherapie; BGBl 1995;9, S.:369-373.
- 136 Möhlmann E. (1994): Eigenblutzentrale im Krankenhaus – Ökonomische Entscheidungskriterien für organisatorische Umsetzung. f&w 11:47-50.
- 137 Moltzan C., Proulx N., Bormanis J. et al. (2001): Perceptions and motivations of Canadian autologous blood donors, Transfusion Medicine 11: 177-182.
- 138 O'Brien B.J., Heyland D., Richardson W.S., Levine M., Drummond M.F. (1997): Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practise. JAMA 277 (22), 1802-1806.
- 139 Ollenschläger G., Thomeczek C. (1996): Ärztliche Leitlinien: Definitionen, Ziele, Implementierungen. Z ärztl Fortbild (ZaeF) 90: 355-361.
- 140 Olsen J.A. (1993): On what basis should health be discounted? In: Journal of health economics 12: 39-53.
- 141 Politis C., Richardson C. (2001): Autologous blood donation and transfusion in Europe; Vox Sanguis 81, 119-123.
- 142 Popovsky M.A., Devine P.A., Taswell H.F. (1985): Intraoperative autologous Transfusion. Mayo Clin Proc 60:125-134.
- 143 Price T.H., Goodnough L.T., Vogler W.R., Sacher R.A., Hellman R.M., Johnston M.F., Bolgiano D.C., Abels R.I. (1996): The effect of recombinant human erythropoietin on the efficacy of autologous blood donation in patients with low hematocrits: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. Transfusion 36(1): 29-36.
- 144 Popovsky M.A. (2001): Transfusion and lung injury. Transfus Clin Biol 8: 272-277.

- 145** Rechtliche Rahmenbedingungen der autologen Hämotherapie – Teil 1; Bayrisches Ärzteblatt 6/2002, 300 – 303.
- 146** Rechtliche Rahmenbedingungen der autologen Hämotherapie – Teil 1; Bayrisches Ärzteblatt 6/2002, Seite 302.
- 147** Rechtliche Rahmenbedingungen der autologen Hämotherapie – Teil 2; Bayrisches Ärzteblatt 7/2002, Seite 357.
- 148** Rechtliche Rahmenbedingungen der autologen Hämotherapie – Teil 1; Bayrisches Ärzteblatt 7/2002, Seite 303.
- 149** Redelmaier DA, Rozin P, Kahneman D (1993): Understanding patients' decisions: Cognitive and emotional perspectives; Journal of the American Medical Association 270; 72-76.
- 150** Rice, D.P. (1966): Estimating the Cost of Illness, Washington. U.S. Government Printing Office, PHS Publ. No. 947-6 , Health Economics Series,
- 151** Richtlinie für die Überwachung der Herstellung und des Verkehrs mit Blutzubereitungen; Bundesgesundheitsblatt 2/1997, S.: 54-64.
- 152** Richtlinien zur Blutgruppenserologie und Hämotherapie; aufgestellt vom wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Bundesgesundheitsamt, überarbeitete Fassung 1996, Köln.
- 153** Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie) (1996), BGBL.39, 12: 468-489.
- 154** Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), Bundesgesundheitsl.:2000;43:555-560.
- 155** Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), Bundesgesundheitsl.:2000;43:562-589.
- 156** Roberts W.A., Kirkley S.A., Newby M. (1996): A cost comparison of allogenic and preoperatively or intraoperatively donated autologous blood. Anesth Analg 83:129-133.
- 157** Roos D. (1993): Optimierung der präoperativen Eigenblutspende anhand einer retrospektiven Analyse des homologen Blutverbrauchs, In Schleinzner W., Singbart G. (Hrsg.): Fremdblutsparende Maßnahmen in der operativen Medizin. Karger, Basel, 205-216.
- 158** Rosser R., Kind P.(1978): A scale of valuations of states of illness: Is there a social consensus? In: International Journal of Epidemiology 7: 347-358.
- 159** Royal College of Physicians of Edinburgh (1994): Consensus Conference on Red Cell Transfusion, Consensus statement on red cell transfusion. Transfusion Medicine; 4:177-178.
- 160** Schierenbeck H. (1998): Grundzüge der Betriebswirtschaftslehre. R. Oldenbourg, München.

- 161** Schleunig M., Riedner C., Schmid-Haslbeck M. et al. (1993): Plasmatische Veränderungen in gelagerten Vollblutkonserven in Mempel W, Heim U., Schwarzfischer G, Mempel M. (Hrsg.) Eigenbluttransfusion - eine aktuelle Übersicht, Hämatologie, Sympomed, München, 138-143.
- 162** Schöffski O. (1990) : Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen von Arzneimitteln – Prinzipien, Methoden und Grenzen der Gesundheitsökonomie, Hannover.
- 163** Schöffski O., Glaser P. von der Schulenburg J.M. (Hrsg.) (2000): Gesundheitsökonomische Evaluationen. Grundlagen und Standortbestimmungen. Berlin: Springer.
- 164** Schramm W., von Auer F.(eds.) (1999): Blood safety in the European Community: An initiative for optimal use. 20-22 May 1999. ISBN 3-00-005705-6.
- 165** Schramm W. (1992): Experience with prophylaxis in Germany. Seminars in Hematology 30: 45-48.
- 166** Schramm W., Szucs T.D. (1996): Clinical economic perspectives of hemophilia care. Editorial Hämostaseology 16: 4-7.
- 167** Schreiber G.B., Busch M.P., Kleinman S.H., Korelitz J.J. (1996): The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. N Engl J Med 334: 1685-1690.
- 168** Schulenburg J.M. Graf v.d., (1995): Thema Kostenanalyse–Modelle und Methoden der ökonomischen Bewertung, Der Kassenarzt 27/28, 40 – 41.
- 169** Schulenburg v. d. J.M. (1996): Bedeutung von gesundheits- und pharmaökonomischen Studien – ein internationaler Vergleich. In Ökonomie in der Medizin. Schulenburg v.d. J.M. (Hrsg). Schattauer, Stuttgart
- 170** Schulenburg J.M. Graf v.d., Schöffski, O. (1993): Kosten-Nutzen-Analysen im Gesundheitswesen, Nagel, E., Fuchs, Ch. (Hrsg.), Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen – Ökonomische, ethische, rechtliche Fragen am Beispiel der transplantationsmedizin, Berlin.
- 171** Schwartz F.W., Blanke B., Henke K.D., Koch U., Müller R. (Hrsg.) (1995): Gesundheitssystemforschung in Deutschland.Denkschrift der Deutschen Forschungsgemeinschaft.Weinheim :VHC Verlagsgesellschaft.
- 172** Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B. (1992): Role of oxygen dept in the development of organ failure sepsis, and death in high risk surgical patients. Chest 102: 208-215.
- 173** Siebert U., Hölzel D. (1999): Wie berechnet man die Lebenserwartung in Abhängigkeit von Risikofaktoren ? Internist 40 (3), 319-322.
- 174** Siebert U., Mühlberger N. Schöffski O. (2000): Formale Entscheidungsanalyse , in Schöffski O, v. d. Schulenburg J Gesundheitsökonomische Evaluationen Springer, Seite 88-122.
- 175** Silliman C.C., Voelkel N.F., Allard J.D., Elzi D.J. (1998): Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. J clin Invest 101(7): 1458-1467.

- 176** Silvergleid A.J. (1996): Autologous and designated donor programs. In Petz L.D., Swisher S.N., Kleinman S. et al (eds) *Clinical Practice of Transfusion Medicine* 3rd ed. 271-294 New York: Churchill Livingstone
- 177** Singbartl G, Bauermann H, Munkel H, Linde I (1998): Erythrozytengewinn durch praeoperative Eigenblutspende – Rote Zellen oder rote Zahlen ? *Infus Transfusmed* 25 (S1): 56(25/2m)
- 178** Singbartl G. et al. (2002): Autologe Transfusion – From Euphoria to Reason : Clinic Practice Based on Scientific Knowledge ; *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37: 674 – 676.
- 179** Singbartl G., Schleinzner W. (1999): Kostenanalyse autologer Transfusionsverfahren. *Anaesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 34: 350-358.
- 180** Sirchia G. et al (eds) for the European Commission (1994): Safe and good use of blood in surgery (SANGUIS) – Use of blood products and artificial colloids in 43 European hospitals. *EUR* 15398: 235p
- 181** Solomon M.D., Rutledge M.L., Kane L.E., Yawn D.H. (1988): Cost comparison of intraoperative autologous blood versus homologous transfusion. *Transfusion* 28:379-382.
- 182** Sonnenberg F.A. (2003): Autologous transfusion - a reasonable measure under the principles of health economics?
- 183** Sonnenberg F.A., Gregory P., Yomuovian R., Russell L.B., Tierney W., Kosmin M. et al. (1999): The cost-effectiveness of autologous blood transfusion revisited: implications of an increased risk of bacterial infection with allogeneic transfusion; *Transfusion* 39 (8):808-817.
- 184** Sonnenberg F.A., Pauker S.G. (1988): Decision Maker: an advanced personal computer tool for clinical decision analysis. In: *Proceedings of the 11th Annual Symposium on Computer Applications in Medical care*. Washington: IEEE Computer Society Press, 3 - 7.
- 185** Sowade O., Warnke H., Scigalla P. Gross J. (1997): Avoidance of allogeneic blood transfusions by treatment with epoietin beta in patients undergoing open heart surgery. *Blood* 89: 411-418.
- 186** Sox H., Blatt M.A., Higgins M.C. Marton K.I. (1988): *Medical decision making*. Boston:Butterworths.
- 187** Spahn D.R., Casutt M. (2000): Eleminating blood transfusion: new aspects and perspectives. *Anaesthesiology* 93:242-255.
- 188** Spahn D.R., Schmid E.R., Seifert B., Pasch T. (1996): Hemodilution tolerance in patients with koronary artery disease who are receiving chronic beta - adrenergic - blocker therapie. *Anesth Analg* 82:687-694.
- 189** Spahn D.R., Willmann P.F.X., Fathfull N.S. (2001): Wirksamkeit der augmentierten akuten normovolämen Hämodilution (A-ANH) *Anaesthesist* 50 (Suppl 1):49-54.
- 190** Spöhr F., Böttiger B.W. (2002): Fremdblut sparende Maßnahmen. *Anaesthesist* 51:221-236.

- 191 Sullivan M.T., Wallace E.T., Umana W.O., Schreiber G.B. (1999): Trends in the collection and transfusion of blood in the United States, 1987 – 1997 *Transfusion*;39:P2-020C(Suppl.)
- 192 Szucs T.D. (1995): Economic issues in European self-sufficiency. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5: 51-55.
- 193 Tawes R.L., Scribner R.G., Duval T.B., Sydorak G.B., Rosenman J.E., Brown W.H., Harris E.J. (1986): The cell-saver and autologous transfusion: An underutilized resource in vascular surgery. *Am J Surg* 152: 105-109.
- 194 Thomas M.J.G., Desmond M., Gillon J. (1999): Preoperative autologous donation: what was the impact of the 1995 consensus statement? *Transfu Med* 9: 241-257.
- 195 Torrance G.W. (1986): Measurement of Health State Utilities for Economic Appraisal. *J of Health Economics*;5,1-30.
- 196 Torrance G.W. (1976): Social Preferences for Health States. An empirical Evaluation of three measurement techniques. In *socio-economic planning sciences* 10: 129-136.
- 197 Torrance G.W. , Feeny D. (1989): Utilities and quantity-adjusted life years, *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 5: 559-575.
- 198 Tsevat J., Solzan J.G., Kuntz K.M. (1996): Health values of patients infected with human immunodeficiency virus. Relationship to mental health and physical functioning. *Med Care* 34: 44-57.
- 199 Vamvakas E.C. (1996): Transfusion-associated cancer recurrence and postoperative infection: meta analysis of randomized, controlled clinical trials. *Transfusion* 36:175-186.
- 200 Viscusi W.K. (1995): Discounting health effects for medical decisions. In: Sloan, FA. *Quality Assessment*: 125-148.
- 201 Vital statistic of the United States (1988), vol II. Mortality, Part A, Section 6. Washington: National Center of Health Statistics, Public Health service, 1991.
- 202 Wasem J., Siebert U. (1999): Gesundheitsökonomische Parameter einer Evidence-based medicine. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 93 (6), 427-436.
- 203 Wasem J., Güther B. (2000): *Das Gesundheitswesen in Deutschland. Einstellungen und Erwartungen der Bevölkerung. Eine Bestandsaufnahme.* Neuss: Janssen-Cilag.
- 204 Weinstein M.C., Quinn R.J. (1983): Psychological considerations in valuing health risk reductions; *Natural Resources Journal* 23: 659-673.
- 205 Weisenbach V., Skoda P., Rippel R., Lauer G. et al. (1999): Oral or intravenous iron as an adjuvant to autologous blood donation in elective surgery: a randomized, controlled study. *Transfusion* 39: 465-472.

- 206 Weiskopf R.B., Viele M.K., Feiner J., Kelley S., Lieberman J., Moore M.A. (1998): Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 279:217-221.
- 207 Weiss K.B., Sullivan S.D. (1993): The economic costs of asthma – A review and conceptual model, *Pharmacoeconomics* 4/1, 14 – 30.
- 208 Welte M. (2001): Gibt es einen kritischen Hämatokrit? *Anaesthesist* 50 (Suppl 1):2-8.
- 209 Wendland G. (2001): Entscheidungsanalyse. In Lauterbach K.W., Schrappe M. eds. *Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine. Eine systematische Einführung*. Stuttgart:Schattauer; 168-193.
- 210 Wille E. (1999): Die Kosten-Nutzen-Analyse als Hilfsmittel zur Verbesserung von Effizienz und Effektivität, Arnold, M., Lauterbach, K., Preuß, K. (Hrsg.), *Managed Care – Ursachen, Prinzipien und Effekte*, Stuttgart, 301 – 316.
- 211 Wille E. (1996): Anliegen und Charakteristika einer Kosten-Nutzen-Analyse, Schulenburg J. M. Graf v.d. (Hrsg.), *Ökonomie in der Medizin*, Stuttgart, 1 - 16.
- 212 Wong J.B., Koff R.S., Tine F. (1995): Cost effectiveness of interferon $\alpha 2b$ treatment for hepatitis B e antigen -positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 122:664-675.
- 213 World Health Organization (2000). *The World Health Report 2000. Health Systems: Improving Performance*. WHO, Geneva.
- 214 Woronoff-Lemsi M.C., Arveux P., Limat S., Morel P., Cahn J.Y. (1999): Erythropoietin and preoperative autologous blood donation in the prevention of hepatitis C infection: necessity or luxury? *Transfusion* 39: 933-937.
- 215 www.socgenmicrobiol.org.uk/JGVDirect/18580/18580ft.pdf
- 216 www.webspirs.org
- 217 Zentralstelle der deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (1997): Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“. *Deutsches Ärzteblatt* 94 (Heft 33)
- 218 Zimmermann R., Büscher M., Linhardt C., Weisbach V., Eckstein R. (1997): A survey of blood component use in a German university hospital. *Transfusion* 37: 1075-1083.
- 219 Zimmermann R., Schwella N., Weißbach V., Heuft H.G., Eckstein R. (1994): Screening auf Marker für transfusionsassoziierte Infektionen bei autologen Blutspenden. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 32:488-491.
- 220 Zweifel P., Zysset-Pedroni G. (1992): Was ist Gesundheit und wie läßt sie sich messen? In Andersen P., Henke K.D., Schulenburg J.M. Graf v. d. (Hrsg.), *Basiswissen Gesundheitsökonomie*, Bd.1, Berlin, 39-62.